کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی

جلد اول

۲۰۱۵

کاتزونگ




# فارماکولوژی پایه و بالینی

با مقدمه و تحت نظارت:

دکتر منیژه متولیان

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمه:

دکتر مجید متقی نژاد

دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران



MBS
Medical Basic Science

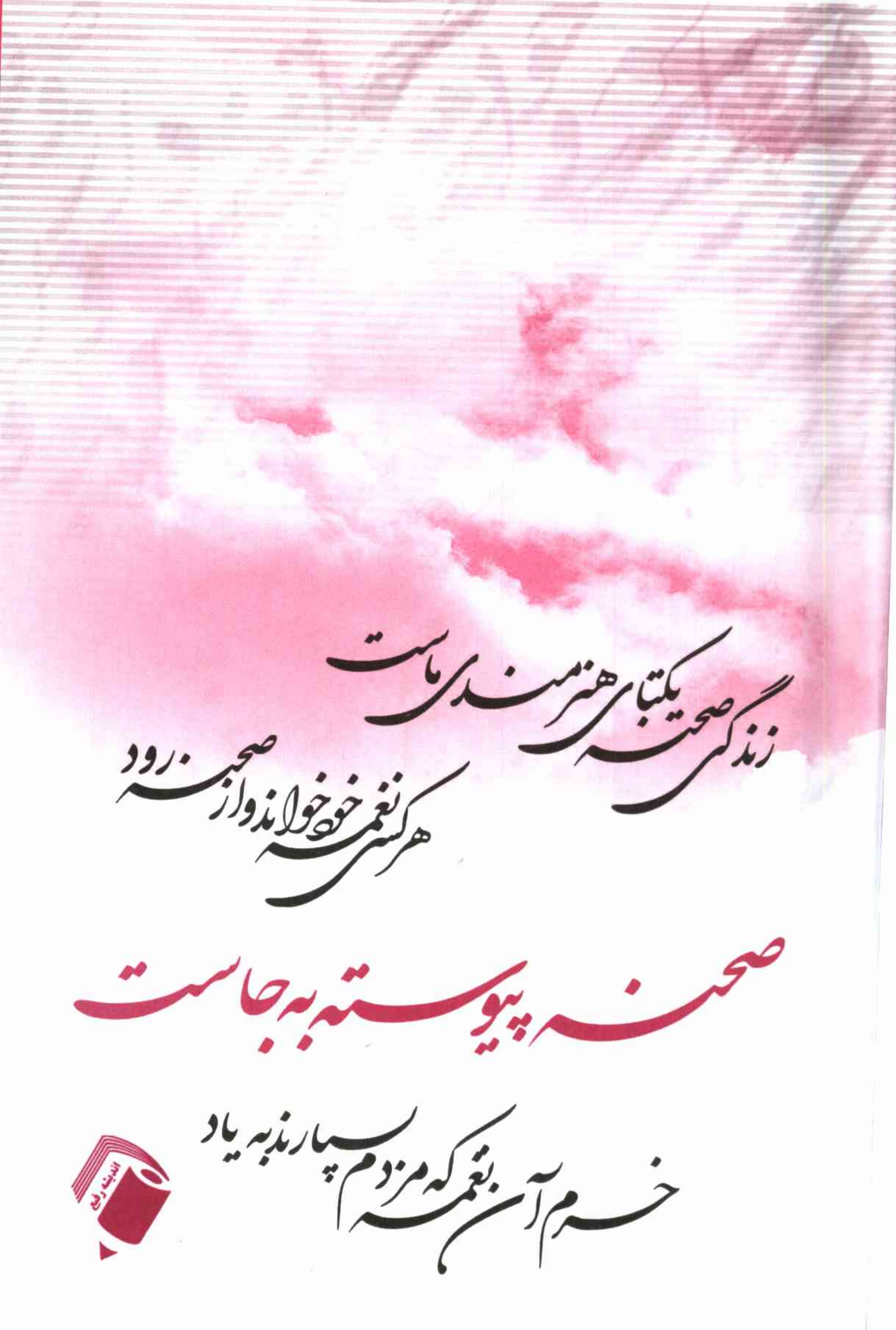


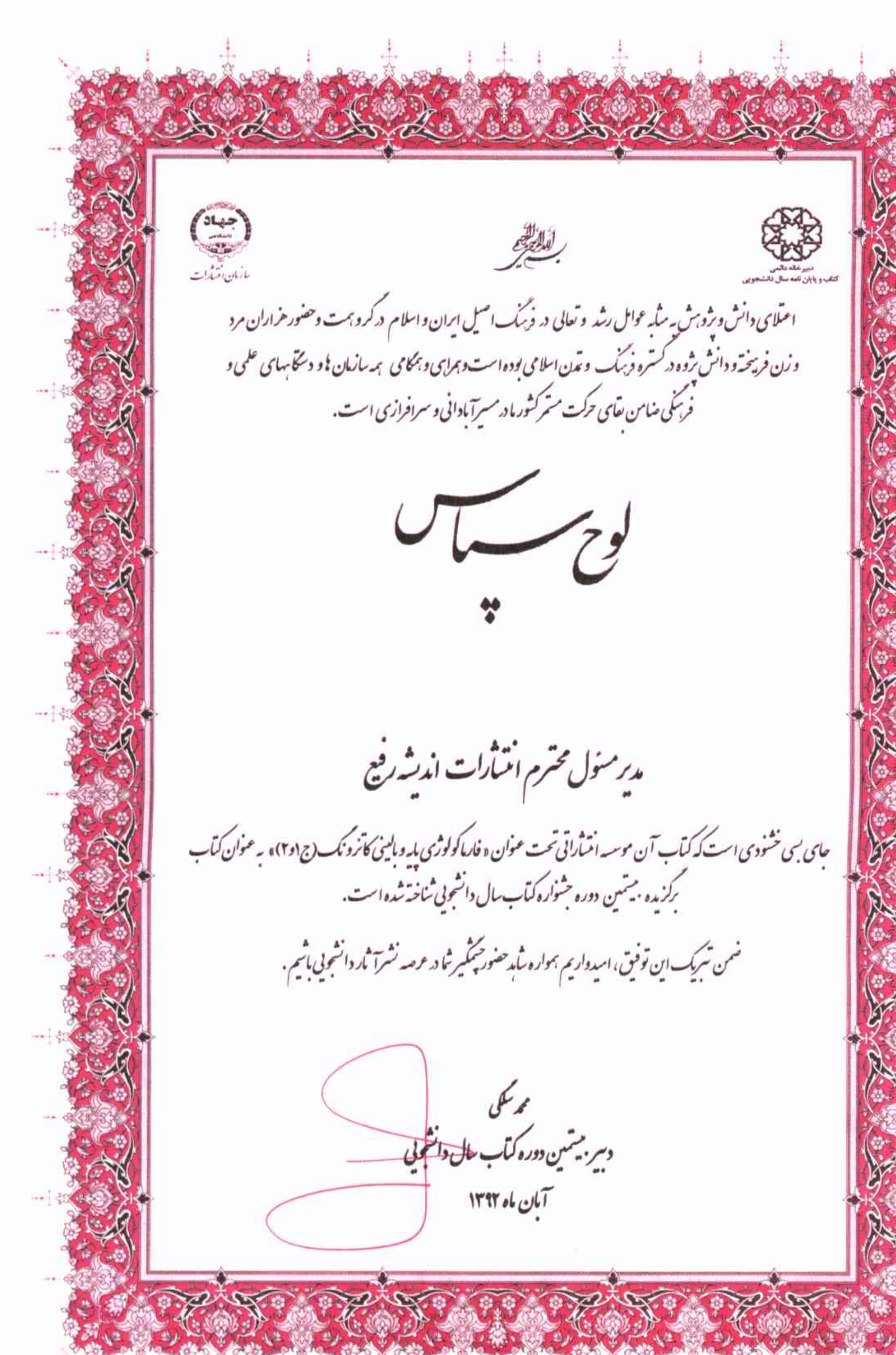





اندیشه رفیع
Publisher of Medical Sciences Books


منتدى إقراء الثقافي
www.iqra.ahlamontada.com
للكتب ( كوردى , عربي , فارسي )


زندگی صحنه یکتای هنرمندی ماست
هر کسی نغمه خود خواند و از صحنه رود
صحنه پیوسته به جاست
خرم آن نغمه که مردم بسپارند به یاد
اندیشه رایج



بسم الله الرحمن الرحیم

جهاد دانشگاهی
سازمان انتشارات

دبیرخانه دائمی
کتاب و پایان نامه سال دانشجویی

اعتلای دانش و پژوهش به مثابه عوامل رشد و تعالی در فرهنگ اصیل ایران و اسلام در گرو همت و حضور هزاران مرد و زن فرهیخته و دانش پژوه در گستره فرهنگ و تمدن اسلامی بوده است و همراهی و همگامی همه سازمان ها و دستگاههای علمی و فرهنگی ضامن بقای حرکت مستمر کشور ما در مسیر آبادانی و سرافرازی است.

# لوح سپاس

## مدیر مسئول محترم انتشارات اندیشه رفیع

جای بسی خشنودی است که کتاب آن موسسه انتشاراتی تحت عنوان «فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ (ج ۱ و ۲)» به عنوان کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی شناخته شده است.

ضمن تبریک این توفیق، امیدواریم همواره شاهد حضور چشمگیر شما در عرصه نشر آثار دانشجویی باشیم.

محمد سلکی
دبیر بیستمین دوره کتاب سال دانشجویی
آبان ماه ۱۳۹۲

کتاب برگزیده بیستمین دوره جشنواره کتاب سال دانشجویی

جلد اول

۲۰۱۵

کاتزونگ

# فارماکولوژی پایه و بالینی


با مقدمه و تحت نظارت:

دکتر منیژه متولیان

دانشیار گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

ترجمه:

دکتر مجید متقی نژاد

دانشجوی دکتری تخصصی فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران




MBS

Medical Basic Science











| | | |
|---|---|---|
| سرشناسه | : | کاتزونگ، برترام جی. Katzung, Bertram G. |
| عنوان و نام پدیدآور | : | فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ ۲۰۱۵ |
| مشخصات نشر | : | تهران: اندیشه رفیع، ۱۳۹۴ - |
| مشخصات ظاهری | : | ج.: مصور ،جدول |
| شابک | : | ج.1-565-987-964-1978 ؛ دوره5-567-987-964-978 |
| وضعیت فهرست نویسی | : | فیپای مختصر |
| یادداشت | : | فهرستنویسی کامل این اثر در نشانی: http://opac.nlai.ir قابل دسترسی است |
| یادداشت | : | عنوان اصلی: Basic and clinical pharmacology th edition 2015 |
| شناسه افزوده | : | مَسترز، سوزان بی. |
| شناسه افزوده | : | ترور، آنتونی ج. |
| شناسه افزوده | : | Trevor, Anthony J. |
| شناسه افزوده | : | Masters, Susan B. |
| شناسه افزوده | : | متولیان، منیژه۱۳۳۸ - |
| شناسه افزوده | : | متقی‌نژاد، مجید |
| شماره کتابشناسی ملی | : | ۳۷۹۶۴۱۱ |






| | |
|---|---|
| **نام کتاب:** | **فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ ۲۰۱۵ جلد اول** |
| **مؤلف:** | برترام جی. کاتزونگ، سوزان بی. مسترز، آنتونی ج. ترور |
| **تحت نظارت:** | دکتر منیژه متولیان |
| **ترجمه:** | دکتر مجید متقی‌نژاد |
| **ناشر:** | انتشارات **اندیشه رفیع** |
| **حروفچین، صفحه‌آرا و طراح داخل متن:** | فاطمه نویدی |
| **نوبت چاپ:** | اول - ۱۳۹۴ |
| **شمارگان:** | ۱۰۰۰ جلد |
| **لیتوگرافی:** | ندای دانش |
| **چاپ:** | هادی |
| **صحافی:** | چاوش |
| **شابک جلد ۱:** | ۱-۵۶۵-۹۸۷-۹۶۴-۹۷۸ |
| **شابک دوره دو جلدی:** | ۵-۵۶۷-۹۸۷-۹۶۴-۹۷۸ |
| **بها:** | ۴۵۰۰۰ تومان |



دفتر مرکزی: **اندیشه رفیع**
خیابان انقلاب - خیابان ۱۲ فروردین - خیابان شهدای ژاندارمری
مقابل اداره پست - ساختمان ۱۲۶ - طبقه‌دوم - تلفکس: ۶۶۹۵۰۳۹۳
تلفن: ۶۶۹۷۱۴۱۴ - ۶۶۹۷۰۵۱۷ - ۶۶۹۷۰۵۱۸
www.andisherafi.com
info@andishe-rafi.com مدیریت

# مقدمه استاد

کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ، سال‌هاست که از منابع درسی دانشجویان رشته‌های مختلف علوم پزشکی در دانشگاه‌های مختلف کشور است. این کتاب که به منظور آموزش فارماکولوژی به دانشجویان در رشته‌های علوم پزشکی نوشته شده است، به دلیل ماهیت این رشته‌ها نیاز به ویرایش دائمی دارد و هر ۲ تا ۳ سال به‌روزرسانی می‌گردد و باگذشت زمان مطالب آن جامع‌تر و از نظر ساختاری بهبود یافته و محتوای آموزشی آن هرچه بیشتر گسترش یافته است. از نکات قابل توجه در این کتاب وجود مطالعات موردی در ابتدای فصول و جدول خلاصه مطالب در انتهای فصول می‌باشد که یادگیری فارماکولوژی را جالب‌تر و تسهیل می‌نماید. چاپ رنگی این کتاب باعث وضوح بیشتر شکل‌ها و تصاویر شده و به فهم محتوای آن کمک شایانی می‌نماید. لیست اسامی ژنریک و تجاری داروها در پایان هر فصل به نوشتن نسخه توسط دانشجویان و اساتید کمک می‌نماید. ترجمه متن حاضر توسط دکتر مجید متقی‌نژاد که خود به عنوان یک دانشجوی ممتاز دوره دکتری تخصصی فارماکولوژی که تسلط لازم را به موضوع فارماکولوژی دارند و در این حیطه پژوهش‌های ارزشمندی نیز داشته‌اند، به غنای برگردان فارسی می‌افزاید. تلاش بسیاری برای انجام صادقانه‌ی برگردان فارسی صورت گرفته است و دقت در یافتن واژه‌هایی که فهم مطلب را به بهترین نحو مقدور سازد. در برخی موارد برای سهولت درک مطلب از اصطلاحات رایج در حرفه پزشکی استفاده شده است که بزرگان حافظ زبان فارسی این نقص را بر ما ببخشایند. علیرغم تلاش بسیار، به طور قطع این کتاب عاری از خطا و مشکل نیست و از هر نوع پیشنهادی که توسط خوانندگان گرامی، اساتید محترم و دانشجویان عزیز در جهت اصلاح ارائه گردد استقبال می‌نماییم. توفیق همه عزیزان را در تعلیم و یادگیری فارماکولوژی از خداوند متعال مسئلت دارم.

**دکتر منیژه متولیان**

**اردیبهشت ۱۳۹۴**

# مقدمه مترجم

آموزش و فراگیری فارماکولوژی به عنوان یکی از شاخه‌های مهم علم پزشکی همواره مورد توجه بسیاری از اساتید و دانشجویان رشته‌های پزشکی بوده است، که در این میان دسترسی به مفاهیمی ارزشمند که بتواند با تأکید بر جنبه‌های بالینی کاربرد داروها به فراگیری آن کمک نماید نیز سهم بسزایی دارد. یکی از این منابع ارزشمند کتاب فارماکولوژی پایه و بالینی کاتزونگ می‌باشد. کتابی که پیش رو دارید ترجمه جدید (ویراست ۲۰۱۵) این مرجع ارزشمند و وزین فارماکولوژی پزشکی است، از نکات مورد اهمیت در ویراست جدید این کتاب بر اهمیت و نقش پلی‌مورفسیم آنزیم‌ها برپایهٔ ژنتیک نژادهای مختلف و تأثیر آن بر اثربخشی داروها است تأکید شده است. همچنین فصول و مباحث مربوط به توسعه و تحقیق داروهای جدید، داروهای سمپاتومیمتیک، دیورتیک‌ها، ضدسایکوزها، ضدافسردگی‌ها، ضد دیابت‌ها، داروهای ضد التهاب، ضد ویروس‌ها، هورمون‌ها و داروهای مرتبط، نوروترانسمیترها و نقش آنها، ایمونوفارماکولوژی و توکسیکولوژی (سم‌شناسی) مورد بازنویسی کامل قرار گرفته است که طبیعتاً ترجمه آن نیز مجدداً صورت پذیرفته و سایر بخش‌های کتاب نیز مجدداً مورد بازبینی اساسی قرار گرفت تا اشکالات ترجمه ویراست قبل به‌طور کامل مرتفع گردد. بر خود لازم می‌دانم تا از زحمات سرکار خانم دکتر منیژه متولیان استاد محترم گروه فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران که ترجمه مذکور را مورد تأیید قرار دادند تقدیر و قدردانی داشته باشم. همچنین از مدیران محترم انتشارات اندیشه رفیع به دلیل زحمات فراوان و بی‌شائبه خود در به چاپ رساندن این اثر ارزشمند کمال تشکر و قدردانی را دارم. در پایان این اثر را به تمام پزشکان، اساتید و دانشجویان این مرزوبوم تقدیم می‌کنیم. امید است مورد قبول واقع شود.

با سپاس

**دکتر مجید متقی‌نژاد**

بهار ۱۳۹۴

# فهرست مطالب

## بخش اول: اصول پایه



## بخش دوم: داروهای سیستم خودکار



## بخش سوم: داروهای قلبی عروقی ـ کلیوی

## بخش چهارم: داروهای مؤثر بر عضله صاف



## بخش پنجم: داروهای عمل‌کننده در دستگاه اعصاب مرکزی

# بخش اول: اصول پایه

فصل

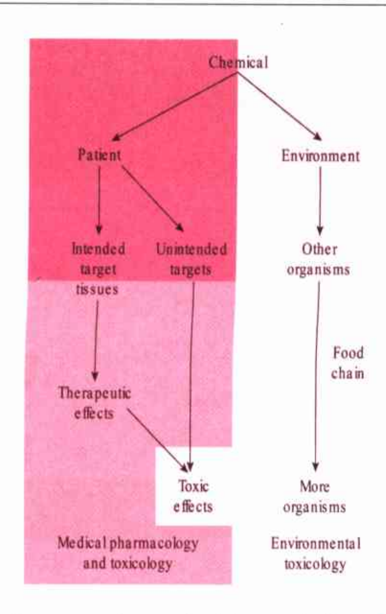


## مقدمه: ویژگی داروها، توسعه و تنظیم داروها

### مطالعه مورد

جوانی ۲۶ ساله توسط دوستانش به بخش اورژانس بیمارستان شهر آورده می‌شود. همراهان وی اظهار می‌دارند که او در چند روز گذشته رفتاری عجیبی داشته و گاه مت‌آمفتامین نیز مصرف می‌کرده است. وی طی ۴۸ ساعت گذشته چیزی نخورده و نخوابیده است. قبل از مراجعه به بیمارستان، یکی از دوستانش را به شلیک گلوله تهدید کرده است چرا که می‌پنداشته علیه وی در حال توطئه است. هنگام پذیرش، جوان به شدت آشفته بوده، لاغرتر از حالت معمول به نظر می‌رسید و قادر به ارائهٔ شرح حال خود نبوده است. دوستان بیمار مجبور شده‌اند که از خروج او از بیمارستان و ورودش به خیابان ممانعت نمایند. فشارخون وی ۱۶۰/۱۰۰ میلی‌متر جیوه، ضربان قلب ۱۰۰، درجه حرارت ۳۹ درجه سانتی‌گراد و سرعت تنفس او ۳۰ بار در دقیقه است. بر روی بازوانش آثاری از محل تزریق وجود دارد. در سایر معاینات نکته خاصی به نظر نمی‌رسد. پس از ارزیابی‌های ضروری برای بیمار، داروی آرام‌بخش، سرم، دیورتیک و آمونیوم کلراید وریدی تجویز شد. هدف از تزریق آمونیوم کلراید چیست؟

**فارماکولوژی**، را می‌توان علم مطالعه موادی دانست که طی فرآیندهای شیمیایی، به طور خاص از طریق اتصال به مولکول‌های تنظیم‌کننده و با فعال‌کردن یا مهارکردن فرآیندهای طبیعی سیستم‌های زنده عمل می‌نمایند. این مواد ممکن است عوامل شیمیایی باشند که به منظور دستیابی به یک اثر درمانی مفید بر روی برخی فرآیندهای داخلی بدن بیمار و یا ایجاد اثرات سمی بر انگل‌های آلوده‌کننده بیمار تجویز شوند. چنین کاربردهای درمانی مطلوبی مؤید نقش مناسب **فارماکولوژی پزشکی** می‌باشد که اغلب از آن به عنوان دانش موادی که در پیشگیری، تشخیص و درمان بیماری به کار می‌روند، یاد شده است. **سم‌شناسی**، شاخه‌ای از دانش فارماکولوژی است که به اثرات ناخواسته مواد شیمیایی بر سیستم‌های زنده، از سلول‌های منفرد تا اکوسیستم‌های پیچیده می‌پردازد (شکل ۱-۱). ویژگی داروها، خواص فیزیکی و تداخل آن‌ها با سیستم‌های بیولوژیکی، در قسمت اول این بخش مورد بحث واقع شده است، توسعه و تنظیم داروها توسط مراجع قانونی دولت‌ها نیز در قسمت دوم این بخش مورد بحث قرار گرفته است.




**شکل ۱-۱.** دیاگرامی شماتیک از حوزه‌های مورد مطالعه در فارماکولوژی. تأثیرات داروهای شیمیایی را می‌توان در دو گروه عمده طبقه‌بندی نمود. گروه نخست (سمت چپ)، فارماکولوژی پزشکی و سم‌شناسی، که به بررسی آثار داروهای شیمیایی بر ارگانیسم‌های زنده به ویژه انسان و حیوانات اهلی می‌پردازد و شامل اثرات مفید و عوارض ناشی از آنها می‌باشد. فارماکوکینتیک جذب، توزیع و حذف داروها را مورد بررسی قرار می‌دهد و فارماکودینامیک آثار داروهای شیمیایی بر موجود زنده را مدنظر قرار می‌دهد. گروه دوم (سمت راست)، توکسیکولوژی محیطی است که به آثار داروهای شیمیایی بر همه موجودات زنده و بقای آنها در محیط زنده در گروه‌ها و حتی سایر گونه‌ها می‌پردازد.

## تاریخچه فارماکولوژی

بی‌شک مردمان ماقبل تاریخ اثرات مفید یا سمی بسیاری از گیاهان و مواد حیوانی را می‌شناختند. نوشته‌های کهنی در مورد برخی از داروهای چینی، مصری و هندی بر جای مانده که هنوز هم تعدادی از آنها به عنوان داروهای مفید شناخته می‌شوند؛ هر چند بسیاری از آنها بی‌ارزش یا واقعاً مضر بوده‌اند. بیش از ۱۵۰۰ سال پیش، به طور پراکنده گرایش‌هایی به روش‌های سنتی ابتدایی در پزشکی وجود داشته است، ولی از آنجایی که اغلب این مشاهدات با آزمایش‌های تجربی همراه نبوده‌اند، نه تنها موفقیتی به همراه نداشته‌اند، بلکه منجر به اعلام نظریه‌های عجیب و غریبی نیز شده‌اند، همچون نظریه‌ای که بروز برخی بیماری‌ها را به فزونی صفرا یا خون در بدن نسبت می‌داد یا اینکه زخم را می‌توان با آغشته کردن ترشحات آن به سلاح عامل زخم بهبود بخشید و نظایر آن.

در سال‌های پایانی قرن هفدهم میلادی با گسترش دانش فیزیک، تکیه‌نمودن بر مشاهدات و آزمایش‌های تجربی جایگزین فرضیه‌پردازی در دانش پزشکی گردید. زمانی که ارزش این روش‌ها در مطالعه بیماری‌ها روشن شد، پزشکان در بریتانیای کبیر و مستعمرات آن این روش ها را در مورد اثرات داروهای سنتی در طبابت خود به کار بردند. بنابراین **پزشکی - مواد**[1] یا دانش تهیه داروها و استفاده بالینی از آنها به عنوان زمینه‌ساز فارماکولوژی گسترش یافت امّا به علت فقدان روش‌های خالص‌سازی مواد مؤثره از مواد خام و کمبود روش‌هایی جهت آزمایش فرضیه‌های مربوط به ماهیت عمل داروها، درک صحیح برخی مکانیسم‌های عمل دارو با مشکلاتی همراه بوده است.

در اوخر قرن هجدهم و اوایل قرن نوزده، فرانکو ماژندی[2] و بعدها، شاگردش کلود برنارد، روش‌های **فیزیولوژی** و **فارماکولوژی تجربی** را آغاز کردند. پیشرفت در دانش شیمی و سپس گسترش فیزیولوژی در قرن‌های ۱۸ و ۱۹ و اوایل قرن بیستم، نیاز به دانستن این که داروها چطور در بافت‌ها عمل می‌کنند، را به وجود آورد. پیشرفت واقعی در فارماکولوژی پایه در طول این مدت، با انبوهی از پیشرفت‌های غیرعلمی به وسیله سازندگان، فروشندگان انحصاری داروهای بی‌ارزش همراه شده بود. تا این زمان اصول درمان‌های سنتی به ویژه از طریق **کارآزمایی بالینی کنترل شده** در پزشکی معرفی نشده بودند و تنها در حدود ۶۰ سال پیش، ارزیابی ادعاهای درمانی، به طور واقعی امکان‌پذیر شده است.

در همان زمان، گسترش چشمگیری در تلاش‌های تحقیقاتی در تمام زمینه‌های بیولوژی آغاز شد. مفاهیم و روش‌های جدیدی معرفی گردید، اطلاعاتی در مورد عمل دارو و مولکول هدف بیولوژیکی آن و همچنین **گیرنده دارو** جمع‌آوری شد. طی نیم قرن گذشته، بسیاری از گروه‌های دارویی نوین و داروهای جدید از گروه‌های قدیمی معرفی شدند. در سه دهه گذشته اطلاعات در مورد مبانی مولکولی عمل داروها گسترش شایانی یافته است. مکانیسم‌های مولکولی و نحوه عملکرد بسیاری از داروها شناسایی شده و گیرنده‌های متعددی جداسازی شده و از نظر ساختمانی اختصاصی و کلون شده‌اند. در حقیقت،

1- Materiamedia
2- Francois magendie

استفاده از روش‌های شناسایی گیرنده (در فصل ۲ توضیح داده می‌شود) منجر به کشف بسیاری گیرنده‌های یتیم، گیرنده‌هایی که هیچ لیگاندی برای آنها کشف نشده است و عملکردشان تنها می‌تواند حدسی باشد، شده‌اند. مطالعات در مورد محدودهٔ محیط مولکول گیرنده‌ها نشان داده است که گیرنده‌ها و عمل‌گرها (Effector) به تنهایی اثر نمی‌کنند؛ آنها به شدت تحت تأثیر سایر گیرنده‌ها و پروتئین‌های همراه تنظیم‌کننده می‌باشند.

**فارماکوژنومیک**[1] یا دانش بررسی ارتباط ساختار ژنتیکی فرد و پاسخ او به دارویی خاص، به عرصه عملی درمان نزدیک شده است (فصل ۵ را ببینید). رمزگشایی[2] ژنوم‌های بسیاری، از گونه‌های باکتریال تا انسان، منجر به شناخت روابط غیرقابل انتظاری بین خانواده‌های گیرنده و چگونگی بروز پروتئین‌های گیرنده، شده است. بسیاری از این پیشرفت‌ها در این کتاب به طور خلاصه آورده شده‌اند. کشف این مطلب که قطعات کوچکی از RNA که توانایی تداخل با ساخت پروتئین‌ها با خاصیت انتخابی بسیار زیاد را دارند سبب شناخت **RNAs کوچک مداخله‌گر (siRNA)**[3] و **micro RNAs (mi RNAs)** به عنوان عوامل درمانی شد. به طور مشابه زنجیره کوچک نوکلئوتیدی که **اولیگونوکلئوتیدهای آنتی‌سنس (ANOs)**[4] نامیده می‌شوند نیز جهت تکامل RNA و DNA طبیعی دخیل در بازخوانی ژن و رونویسی RNA ساخته می‌شوند. این اهداف درون سلولی ممکن است موج گسترده پیشرفت‌های بعدی را در درمان فراهم کنند.

اصول علمی در درمان‌های روزمره همچنان در حال گسترش است، اگر چه جوامع مصرف‌کننده داروها متأسفانه هنوز در معرض هجوم اطلاعات نادرست، ناکافی یا غیرعلمی از اثرات فارماکولوژیک مواد شیمیایی قرار دارند. مصرف داروهایی با هزینه‌های سرسام‌آور، غیرمؤثر و بعضاً زیان‌آور، حاصل تقلیدهای بی‌اساس و رشد کارخانه‌های عظیم "مراقبت‌های بهداشتی جایگزین" است. متأسفانه برخی دخالت‌ها در فرآیندهای قانون‌گذاری باعث ورود بسیاری از محصولات نامناسب جهت حفظ سلامتی به بازار شده است که در واقع از آنها به عنوان "دارو" نام برده نمی‌شود و همین امر زمینه را برای عدم گذراندن مراحل قانونی استانداردهای سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) (در همین فصل شرح داده شده است) فراهم کرده است. نتیجه آن که، کمبود دانسته‌های مربوط به اصول پایه علمی در بیولوژی، آمار و عدم تفکر جدی در مورد مباحث سلامت عمومی منجر به طرد علم پزشکی توسط بخشی از آحاد جامعه شده است و تمایل عمومی را به این سمت سوق داده است که تمامی اثرات ناخواستهٔ داروها نتیجه طبابت اشتباه پزشکان می‌باشد.

دو اصل کلی وجود دارد که دانشجو باید به خاطر داشته باشد: (۱) تمام مواد می‌توانند تحت شرایط خاص سمی باشند و مواد شیمیایی موجود در گیاهان، تفاوتی با مواد شیمیایی موجود در داروهای ساخته شده در کارخانجات ندارد و تنها در مورد نسبت ناخالصی‌های موجود با هم تفاوت دارند (گیاهی بیشترند). (۲) تمام مکمل‌های رژیمی و تمام درمان‌هایی که به عنوان بهبوددهنده و تأمین‌کننده سلامتی رواج یافته‌اند، باید همان استانداردهای اثربخشی و ایمنی را داشته باشند، و این بدان معنا است که هیچ گونه جدایی بین طب علمی و طب «جایگزین» یا «مکمل» وجود ندارد. به‌طور ایده‌آل تمام مواد مؤثر گیاهی و ترکیبات مؤثر تغذیه‌ای بایستی توسط همان کارآزمایی‌های بالینی تصادفی (RCT) مورد ارزیابی سیستمیک قرار گیرند.

## ■ اصول کلی فارماکولوژی

### ماهیت داروها

به طور کلی، دارو این گونه تعریف می‌شود، "هر ماده‌ای که طی اعمال شیمیایی باعث تغییری در عملکرد بیولوژیک گردد." در اغلب موارد مولکول دارو به عنوان **آگونیست** (فعال‌کننده) یا **آنتاگونیست** (مهارکننده) با مولکولی ویژه در سیستم بیولوژیک که نقش تنظیم‌کنندگی دارد، تداخل می‌کند. این مولکول **گیرنده**[5] نامیده می‌شود. ماهیت گیرنده‌ها به طور کامل‌تر در فصل ۲ مورد بحث قرار گرفته است. در موارد نادری، داروها به عنوان **آنتاگونیست‌های شیمیایی** مستقیماً با داروهای دیگر تداخل دارند، در حالی که تعداد کمی از این داروها (داروهای اسموتیک) صرفاً با مولکول‌های آب تداخل دارند. ممکن است داروها در بدن ساخته شوند (**هورمون‌ها**)[6] یا مواد شیمیایی‌ای باشند که در بدن ساخته نمی‌شوند مثل **زنوبیوتیک‌ها**[7] (از کلمه یونانی Xenos به معنی بیگانه). **سموم**[8] داروهایی هستند که تقریباً همه آنها اثرات زیان‌آور هستند. هرچند پاراسلسوس[9] (۱۵۴۱-۱۴۹۳) آشکارا بیان می‌کند که "دوز، سم را می‌سازد" یعنی هر ماده‌ای اگر با دوز اشتباه مصرف شود، می‌تواند مضر بوده و اثرات سمی داشته باشد. **توکسین‌ها**[10]، سمومی با منشأ بیولوژیک هستند که به وسیله گیاهان یا حیوانات سنتز می‌شوند. در مقابل آنها، سموم غیرآلی مثل سرب و آرسنیک جای دارند.

1- Pharmacogenomics
2- Decoding
3- Small interfering RNAs
4- Antisense oligonucleotides
5- Receptor
6- Hormones
7- Xenobiotic
8- Poisions
9- Paracelsus
10- Toxins

یک مولکول دارو برای تداخل شیمیایی با گیرنده، باید اندازه، بار الکتریکی، شکل و ترکیب اتمی مناسبی داشته باشد. به علاوه مکان تجویز یک دارو اغلب دور از جایگاه عمل است، مثلاً قرصی که به طور خوراکی داده می‌شود تا سردرد را از بین ببرد. بنابراین، یک داروی مفید باید خصوصیات لازم برای انتقال از محل تجویز به محل عمل خود را داشته باشد. در نهایت، یک دارو باید غیرفعال شده یا با سرعت قابل قبولی از بدن دفع شود، تا طول اثر مناسبی داشته باشد.

## ماهیت فیزیکی داروها

داروها ممکن است در دمای اتاق جامد (آسپیرین، آتروپین) مایع (نظیر نیکوتین، اتانول)، یا گاز (نظیر نیتریک اکسید) باشند. اینگونه عوامل غالباً بهترین روش تجویز را تعیین می‌کنند. معمول‌ترین روش‌های تجویز در جدول ۳-۳ مورد بحث قرار گرفته‌اند. انواع مختلف ترکیبات آلی (کربوهیدرات‌ها، پروتئین‌ها، لیپیدها و اجزاء سازنده آنها) تماماً در فارماکولوژی مورد بحث قرار می‌گیرند، همان‌طور که پیش از این اشاره شد اولیگونوکلئوتید به صورت اشکال کوچک RNA وارد مرحله بالینی تحقیقات شده و در آستانه معرفی و ورود به عرصه درمان می‌باشند.

تعدادی از داروهای مفید یا مضر، عناصر غیرآلی هستند مثل لیتیم، آهن و فلزات سنگین. بسیاری از داروهای آلی، اسیدها یا بازهای ضعیفی هستند؛ این واقعیت تأثیر مهمی بر روشی که بدن اینگونه داروها را تحت تأثیر قرار می‌دهند، دارد، زیرا pH در مکان‌های مختلف بدن ممکن است درجه یونیزاسیون این قبیل داروها را تغییر دهد (به بخش‌های بعدی نگاه کنید).

## اندازه دارو

اندازه مولکولی داروها از بسیار کوچک (یون لیتیم با وزن مولکولی ۷)، تا بسیار بزرگ [مثلاً آلتپلاز (t-PA) پروتئینی با وزن مولکولی ۵۹۰۵۰] متغیر است. با این حال بیشتر داروها وزن مولکولی بین ۱۰۰ و ۱۰۰۰ دارند. نیاز به اختصاصی‌بودن عملکرد دارو، این محدوده را باریک می‌سازد. برای انطباق مناسب با یک نوع گیرنده، مولکول دارویی باید به میزان کافی از نظر شکل، بار و دیگر خصوصیات، منحصر به فرد باشد تا از اتصال آن به دیگر گیرنده‌ها جلوگیری شود. جهت دستیابی به چنین اتصال انتخابی، به نظر می‌رسد که اندازهٔ مولکول باید در بیشتر موارد، حداقل برابر ۱۰۰ واحد MW باشد. حد بالایی وزن مولکولی عمدتاً بر این اساس تعیین می‌شود که دارو بتواند در بدن حرکت کند (یعنی از محل تجویز تا محل عمل). داروهایی با وزن مولکولی بیش از ۱۰۰۰ به آسانی بین قسمت‌های مختلف بدن انتشار نمی‌یابند (به بخش نفوذپذیری مراجعه نمایید). بنابراین داروهای خیلی بزرگ (معمولاً پروتئین‌ها)، اغلب مستقیماً به قسمتی از بدن که در آنجا اثر دارند تجویز می‌شوند. مثلاً آلتپلاز، که یک آنزیم حل‌کنندهٔ لخته است، با استفاده از انفوزیون داخل وریدی یا شریانی مستقیماً به فضای داخل عروقی تجویز می‌شود.

## فعالیت دارو و پیوندهای دارو ـ گیرنده

داروها به وسیله نیروها یا پیوندهای شیمیایی با گیرنده‌ها برهمکنش دارند. این پیوندها به ۳ نوع اصلی طبقه‌بندی می‌شوند: **کووالانت**، **الکترواستاتیک** و **هیدروفوب**. پیوندهای کووالانت بسیار قوی هستند و در بیشتر موارد تحت شرایط بیولوژیک، غیرقابل برگشت می‌باشند. چنین پیوند کووالانتی بین گروه استیل، استیل سالیسیلیک اسید (آسپیرین) و هدف آنزیمی‌اش در پلاکت‌ها، یعنی سیکلواکسیژناز، به راحتی نمی‌شکند. اثر مهار تجمع پلاکتی آسپیرین تا مدت‌ها بعد از این که استیل سالیسیلیک آزاد از خون پاک می‌شود (در حدود ۱۵ دقیقه) ادامه می‌یابد و فقط به وسیله سنتز آنزیم جدید در پلاکت‌های جدید (روندی که حدود ۷ روز به طول می‌انجامد) این وضعیت بهبود می‌یابد. مثال دیگری از واکنش‌پذیری بالای داروهایی که به شکل کووالانت پیوند برقرار می‌کنند، عوامل آلکیله‌کننده DNA هستند که در شیمی‌درمانی سرطان استفاده شده و تقسیم سلولی در تومور را مختل می‌نمایند.

پیوند الکترواستاتیک در برهمکنش‌های دارو ـ گیرنده، رایج‌تر از پیوند کووالانت است. پیوندهای الکترواستاتیک از اتصالات بین مولکول‌های یونی با بار دائمی‌تر تا پیوندهای هیدروژنی ضعیف‌تر همچنین پیوندهای خیلی ضعیف‌تر شامل برهمکنش‌های دو قطبی القایی مثل نیروهای واندروالس و الگوهای مشابه آن، تغییر می‌کنند. پیوندهای الکترواستاتیک ضعیف‌تر از پیوندهای کووالانت هستند.

معمولاً پیوندهای هیدروفوبی بسیار ضعیف هستند و احتمالاً در تداخلات داروهای بسیار محلول در چربی با لیپیدهای غشای سلول و شاید در تداخلات داروها با دیواره‌های داخلی دسته‌های گیرنده‌ای ("Receptor pockets")، اهمیت می‌یابند.

ماهیت اختصاصی پیوند دارو ـ گیرنده، اهمیت کاربردی کمتری از داروهایی که با پیوندهای ضعیف به گیرنده‌شان متصل شده‌اند دارند، چرا که عموماً این پیوندهای ضعیف انتخابی‌تر از داروهایی عمل می‌کنند که به وسیله پیوندهای بسیار قوی به گیرنده چسبیده‌اند. دلیل این موضوع آن است که پیوندهای

ضعیف نیازمند یک جاگیری بسیار دقیق دارو در محل گیرنده‌اش می‌باشند، تا واکنشی خاص اتفاق بیفتد. تنها تعداد اندکی از انواع گیرنده‌ها می‌توانند چنین جاگیری را برای یک ساختمان ویژه دارو فراهم آورند. بنابراین، اگر ما بخواهیم یک داروی کوتاه اثر بسیار انتخابی برای یک گیرنده ویژه طراحی کنیم، باید از مولکول‌های با فعالیت‌های بسیار بالا که پیوندهای کووالانت تشکیل می‌دهند اجتناب کنیم و به جای آن مولکول‌هایی را انتخاب کنیم که پیوندهای ضعیف‌تری تشکیل می‌دهند.

تعداد اندکی از مواد وجود دارند که تقریباً به طور کامل از نظر شیمیایی خنثی هستند، با این وجود اثرات فارماکولوژیک مشخصی دارند. برای مثال، زنون، "یک گاز بی‌اثر"[۱] است که، در فشارهای بالا اثر بیهوش‌کنندگی دارد.

## شکل دارو

شکل یک مولکول دارویی باید به گونه‌ای باشد که اجازه دهد تا دارو به جایگاه گیرنده‌اش از طریق پیوندهای توضیح داده شده، اتصال یابد. حالت ایده‌آل آن است که شکل دارو مکمل جایگاه گیرنده باشد همانگونه که کلید مکمل قفل است. به علاوه پدیدهٔ **عدم تقارن[۲] (ایزومری فضایی)[۳]** در بیولوژی بسیار شایع است تا جایی که بیش از نیمی از داروهای مفید، مولکول‌های کایرال[۴] هستند که می‌توانند به صورت جفت‌های انانتیومری وجود داشته باشند. داروهایی با دو مرکز عدم تقارن، ۴ دیاستریومر دارند نظیر افدرین که یک داروی مقلد سمپاتیک است. در بیشتر موارد یکی از این انانتیومرها قوی‌تر از انانتیومر تصویر آینه‌ای خود است و جای‌گیری بهتری در مولکول گیرنده دارد. اگر تصور کنیم جایگاه گیرنده شبیه دستکشی باشد که مولکول دارویی باید در آن جای بگیرد تا اثر کند، واضح است که چرا یک داروی "چپ‌گرد[۵]" برای یک گیرنده چپ دست مؤثرتر از یک انانتیومر "راست‌گرد[۶]" می‌باشد.

انانتیومر فعال در یک نوع گیرنده ممکن است برای گیرنده‌ای از نوع دیگر فعال‌تر نباشد. به عنوان مثال نوعی از گیرنده که مسئول بروز آثار دیگری باشد. مثلاً کارودیلول[۷] دارویی که با گیرنده‌های آدرنرژیک تداخل دارد یک مرکز کایرال و در نتیجه دوانانتیومر دارد (جدول ۱-۱). یکی از این انانتیومرها ایزومر S(-) است که بلوک‌کننده قوی گیرنده‌های $\beta$ است. ایزومر R(+) ۱۰۰ برابر ضعیف‌تر است. اگر چه هر دو ایزومر تقریباً به طور برابر گیرنده‌های $\alpha$ را بلوک می‌کنند. کتامین یک بیهوش‌کننده داخل رگی است. انانتیومر (+) بیهوش‌کننده قوی‌تر

**جدول ۱-۱ ثابت‌های تجزیهٔ ($K_d$) انانتیومرها و راسمات کارودیلول**

| نوع کارودیلول | گیرنده‌های a ($K_d$, nmol/L[۱]) | گیرنده‌های a ($K_d$, nmol/L) |
|---|---|---|
| انانتیومر R(+) | ۱۴ | ۴۵ |
| انانتیومر S(-) | ۱۶ | ۰/۴ |
| انانتیومرهای RS(±) | ۱۱ | ۰/۹ |

۱. $K_d$ غلظت هنگام حالت اشباع ۵۰ درصدی گیرنده می‌باشد و با میزان تمایل دارو به گیرنده‌ها نسبت عکس دارد.

و غیرسمی‌تر از انانتیومر (-) است. متأسفانه این دارو هنوز به صورت مخلوط راسمیک استفاده می‌شود.

بالاخره، از آنجایی که آنزیم‌ها به صورت انتخابی فضایی هستند، یک انانتیومر دارویی اغلب بهتر از دیگری به آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو می‌چسبد. در نتیجه، طول اثر یک انانتیومر ممکن است کاملاً متفاوت از دیگری باشد. بصورت مشابه ترانسپورتر داروها نیز ممکن است چنین عملکردی داشته باشد.

متأسفانه، بیشتر مطالعات اثربخشی بالینی و حذف دارو در انسان با مخلوطهای راسمیک داروها انجام می‌شود نه با انانتیومرهای جداگانه. در حال حاضر تنها درصد کمی از داروهای کایرال مورد مصرف به صورت ایزومر فعال وارد بازار می‌شوند و بقیه فقط به صورت مخلوطهای راسمیک هستند. بنابراین بسیاری از بیماران دوزهای دارویی دریافت می‌کنند که فقط ۵۰٪ یا بیشتر از آن، کم فعال، غیرفعال یا به طور مؤثر سمی هستند. در حال حاضر بعضی از داروها، هم به صورت فرم خالص و هم راسمیک موجود می‌باشند. متأسفانه تاکنون شواهدی از این امر که به‌کارگیری انانتیومر فعال و خالص نسبت به فرمولاسیون‌های راسمیک، از عوارض جانبی مربوطه می‌کاهد، وجود ندارد.

## طراحی منطقی دارو

طراحی منطقی داروها نیازمند توانایی پیش‌بینی ساختمان مولکولی مناسب یک دارو، برپایه اطلاعات مربوط به گیرنده بیولوژیکیِ آن است. تاکنون هیچ گیرنده‌ای با جزئیات کافی برای طراحی دارو شناخته نشده است. بنابراین داروها با آزمایش‌های شیمیایی اتفاقی یا طی تغییراتی که به عنوان اثربخشی در بدن ایجاد نموده‌اند، ساخته شده‌اند (ادامه را ببینید). هر چند، شناسایی

1- Inert
2- Chirality
3- Stereoismerism
4- Chiral
5- Left-oriented
6- Right-oriented
7- Carvedilol

بسیاری از گیرنده‌ها طی سه دهه گذشته، چنین تصویری را تغییر داده است. ولی تعداد اندکی از داروهای مصرفی با طراحی مولکولی برپایه اطلاعاتی از ساختمان سه بعدی جایگاه گیرنده، ساخته شده‌اند. امروزه برنامه‌های کامپیوتری در دسترس است که می‌تواند ساختارهای دارویی را برای جاگیری مناسب در گیرنده‌های موجود در بدن مکرراً تغییر دهند. هر چه بیشتر درباره ساختار گیرنده بدانیم، طراحی منطقی دارو بیشتر رواج می‌یابد.

## نام‌گذاری گیرنده

موفقیت چشم‌گیر در روش‌های جدیدتر و کارآمدتر شناسایی و تفکیک گیرنده‌ها از یکدیگر، باعث تنوع و گاهی اوقات پیچیدگی در سیستم‌های نام‌گذاری آنها گردید (فصل ۲ را ببینید). این امر به نوبهٔ خود منجر به پیشنهاداتی شد که روش‌های منطقی‌تری را برای نام‌گذاری آنها مورد توجه قرار داده بودند. علاقمندان می‌توانند برای جزئیات بیشتر به کارهای انجام شده در اتحادیه بین‌المللی فارماکولوژی (IUPHAR)، کمیته نام‌گذاری گیرنده‌ها و رده‌بندی داروها[1] (که در شماره‌های مختلف "مرورهای فارماکولوژی"[2] گزارش شده است) و نیز به مقاله راهنمای گیرنده‌ها و کانال‌ها، چاپ شده در نشریه بریتانیایی فارماکولوژی، سال ۲۰۱۱، شماره ۱۶۴ (ضمیمه شماره ۱) صفحات S۱-S۳۲۴ مراجعه نمایند. در فصول این کتاب از منابع فوق جهت نام‌گذاری گیرنده‌ها استفاده شده است.

# تداخلات دارو و بدن

تداخلات بین یک دارو و بدن به طور ساده به دو دسته کلی تقسیم می‌شود؛ اثرات دارو بر بدن فرآیندهای **فارماکودینامیک** نامیده می‌شود (شکل ۱-۱)؛ اصول فارماکودینامیکی با جزئیات کامل‌تر در فصل ۲ ارائه شده‌اند. این ویژگی‌ها، تعیین‌کننده گروه‌های دارویی بوده، نقشی اساسی را در تعیین اثربخشی این داروها در درمان بیماری‌های خاص دارند. اثرات بدن بر دارو، فرآیندهای **فارماکوکینتیک** نامیده می‌شود و در فصول ۳ و ۴ مورد بحث قرار می‌گیرد. فرآیندهای فارماکوکینتیک در برگیرنده مباحث جذب، توزیع و حذف داروها هستند و در انتخاب و تجویز یک داروی ویژه جهت یک بیمار خاص (مثلاً بیماری با اختلال عملکرد کلیه) اهمیت زیادی دارند. در پاراگراف‌های بعدی فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک به اختصار معرفی می‌شوند.

## اصول فارماکودینامیک

اغلب داروها برای اینکه اثر بگذارند باید به یک گیرنده متصل شوند. اگر چه در سطح سلولی، اتصال دارو، فقط مرحله آغازین توالی واکنشی پیچیده است:

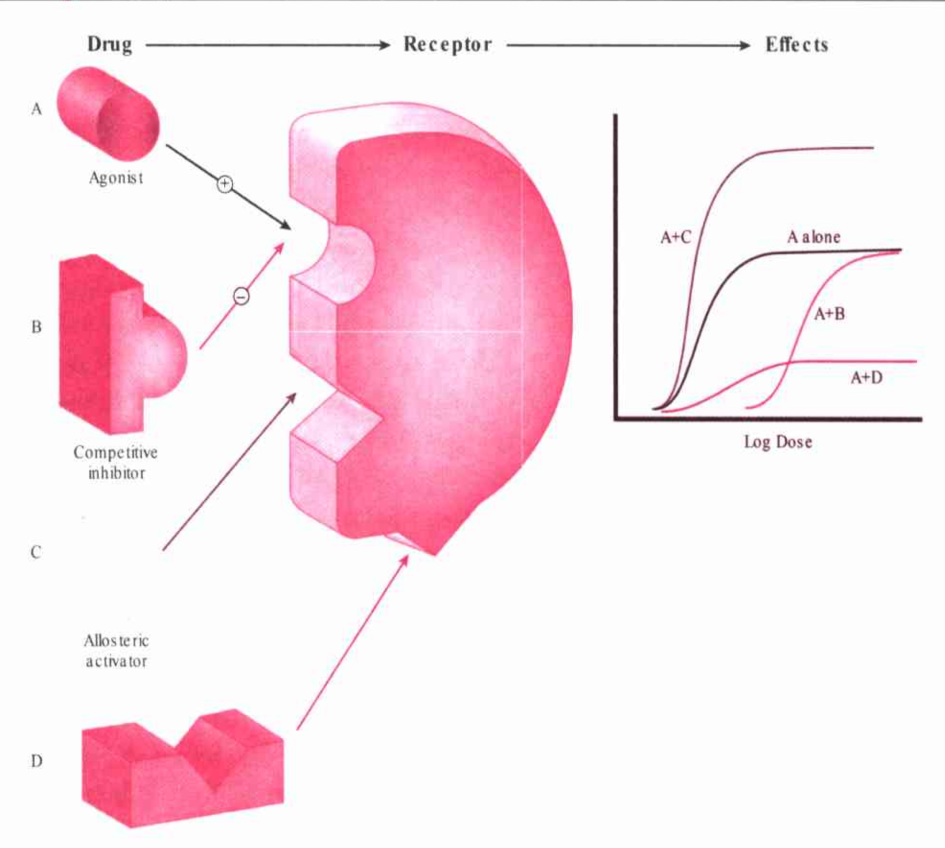
- دارو (D) + گیرنده ـ اثرکننده (R) ← مجموعه دارو ـ گیرنده ـ اثرکننده ⟵ اثر
- D+ R ⟵ دارو ـ گیرنده ـ مولکول اثرکننده ← اثر
- D+ R ⟵ مجموعه D-R ← فعال‌شدن مولکول متصل شونده ⟵ اثر
- مهار متابولیسم فعال‌کننده‌های درون‌زاد ← افزایش فعالیت بر مولکول اثرکننده هدف ⟵ افزایش اثر

به خاطر داشته باشید که آخرین تغییر در عملکرد توسط **اثرکننده** (effector) روی می‌دهد. مولکول اثرکننده، ممکن است بخشی از مولکول گیرنده یا مولکولی مجزا باشد. بسیاری از گیرنده‌ها از طریق مولکول‌های مزدوج[3] به اثر کننده، متصل می‌شوند (در فصل ۲ شرح داده شده است).

### a. انواع تداخلات دارو ـ گیرنده

داروهای **آگونیست** به گیرنده متصل می‌شوند و به روش‌های مختلف به طور مستقیم یا غیرمستقیم گیرنده را فعال می‌سازند (شکل ۲A-۱). فعال‌شدن گیرنده نیازمند ایجاد تغییراتی در تشکیلات گیرنده است که در سطوح مولکولی بررسی شده است. در برخی گیرنده‌ها، قسمت عمل‌کننده درون گیرنده واقع شده و بدین ترتیب دارو با اتصال به آنها مستقیماً اثر می‌کند، نظیر بازشدن یک کانال یونی یا فعال‌شدن عمل یک آنزیم. بقیه گیرنده‌ها از طریق جفت‌شدن به مولکول‌های میانجی، با مولکول عمل‌کننده که ارتباط برقرار می‌کنند. ۵ نوع مهم از سیستم‌های اتصال دارو ـ گیرنده ـ عمل‌کننده که در فصل ۲ توضیح داده می‌شود. داروهای **آنتاگونیست فارماکولوژیک**، با اتصال به یک گیرنده از اتصال مولکول‌های دیگر به آن جلوگیری کرده و با آن مولکول‌ها رقابت می‌کنند. برای مثال، بلوک‌کننده‌های گیرنده استیل‌کولین مانند آتروپین، آنتاگونیست هستند چراکه مانع دستیابی استیل کولین و آگونیست‌های مشابه به گیرنده استیل‌کولین شده، و موجب می‌شوند گیرنده در حالت غیرفعال خود پایدار بماند (یا در حالتی به غیر از استیل‌کولین فعال شده). این عوامل از اثرات استیل کولین و مولکول‌های مشابه آن در

1- Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification
2- Pharmocological reviews
3- coupling molecules




**شکل ۲-۱.** داروها از بسیاری طرق بر گیرنده‌ها اثر می‌کنند. این تأثیرات در سمت راست در قالب منحنی‌های دوز ـ پاسخ به تصویر کشیده شده‌اند. داروهایی که آثار آگونیستی را تغییر می‌دهند **(a)** ممکن است در سطح اتصال آگونیست، با آگونیست رقابت کنند (مهارکننده‌های رقابتی، **B**)، یا در مکان‌هایی جدا (آلوستریک)، پاسخ گیرنده به آگونیست را افزایش **(C)** یا کاهش **(d)** دهند. فعال‌کننده‌های آلوستری **(C)** ممکن است باعث کیفیت تمایل آگونیست به مناطق اتصالی را افزایش دهند. منحنی رسم شده، مؤید افزایش این کیفیت و افزایش تمایل و به دنبال آن شیفت منحنی به چپ می‌باشد.

بدن می‌کاهند (شکل ۲B-۱) ولی اثرات آنها با افزایش دوز آگونیست کاسته می‌شود. بعضی از آنتاگونیست‌ها، اتصالات بسیار محکم و غیرقابل برگشتی (شبه غیرقابل برگشت) با گیرنده برقرار می‌کنند و حتی با افزایش غلظت آگونیست نیز، از روی گیرنده جابجا نمی‌شوند. داروهایی که به همان گیرنده متصل می‌شوند و در عین حال از اتصال آگونیست نیز جلوگیری نمی‌کنند دارای آثار **آلوستریکی**[1] هستند، بدین معنا که می‌توانند تأثیر مولکول آگونیست را افزایش (شکل ۲C-۱) یا کاهش (شکل ۲D-۱) دهند. مهار آلوستریکی با افزایش دوز آگونیست از بین نمی‌رود.

### B. آگونیست‌هایی که مولکول‌های اتصال‌دهنده[2] خود را مهار می‌کنند

برخی داروها، مولکول‌هایی که وظیفه آنها پایان‌دادن به عملکرد یک آگونیست درون‌زاد است را مهار نموده و بدین ترتیب از آگونیست‌ها تقلید می‌کنند. برای مثال، مهارکننده‌های کولین استراز، با آهسته‌کردن تخریب استیل کولین درون‌زاد، اثرات مقلد استیل کولینی بسیار شبیه اعمال مولکول‌های آگونیست گیرنده را سبب می‌شوند. این در حالی است که مهارکننده‌های کولین استراز به گیرنده‌های استیل کولین اتصال نمی‌یابند (یا فقط به طور

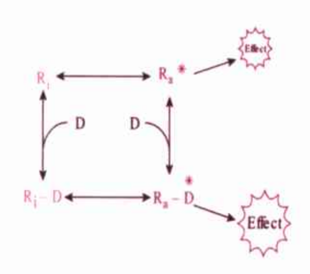
1- allosterically
2- Binding molecule

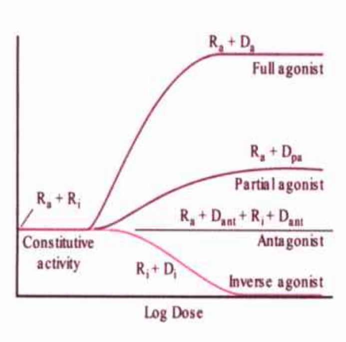
اتفاقی متصل می‌شوند). (فصل ۷، را ببینید) بدلیل اینکه آنها اثرات لیگاندهای آگونیستی را که به طور فیزیولوژیک رها می‌شوند، افزایش می‌دهند؛ این اثرات اغلب انتخابی بوده و از اثرات آگونیست‌های اگزوژن کم‌عارضه‌دارتر هستند.

### C. آگونیست‌ها، آگونیست‌های نسبی و آگونیست‌های معکوس

شکل ۳-۱ مدلی مفید از تأثیرات دارو ـ گیرنده را نشان می‌دهد. همان طور که اشاره شد، گیرنده ممکن است به فرم غیرفعال و بدون عملکرد ($R_i$) یا به فرم فعال ($R_a$) باشد. ارزیابی‌های ترمودینامیک آشکار ساخته است که حتی در صورت عدم حضور آگونیست، بعضی از ذخایر گیرنده‌ای گاهی اوقات در حالت فعال $R_a$ قرار دارند و می‌توانند پاسخی همانند پاسخ فیزیولوژیک ناشی از آگونیست ایجاد نمایند. چنین فعالیتی که در شرایط عدم حضور آگونیست روی می‌دهد، اصطلاحاً **فعالیت ذاتی**[1] نامیده می‌شود. آگونیست‌ها، داروهایی هستند که تمایل فوق‌العاده زیادی به وضعیت $R_a$ گیرنده دارند و چنین وضعیتی را پایدارتر نیز می‌نمایند، بنابراین درصد زیادی از ذخایر $R_a$-D بوده، اثر بیشتری ایجاد می‌کنند. شناخت اثر ذاتی به میزان تراکم گیرنده، غلظت مولکول‌های جفت‌شونده (در صورت وجود سیستم جفت‌شونده) و تعداد اثرکننده‌های هر سیستم بستگی دارد.

بسیاری از داروهای آگونیست، در صورتی که با غلظت‌های کافی جهت اشباع ذخایر گیرنده‌ای، تجویز شوند، قادر خواهند بود تا سیستم گیرنده ـ اثرکننده را تا منتهای درجه ممکن فعال کنند. به همین علت است که آنها باعث تبدیل اکثر ذخایر گیرنده‌ای به ذخایر دارو ـ $R_a$ می‌شوند. چنین داروهایی **آگونیست‌های کامل**[2] نامیده می‌شوند. سایر داروها که **آگونیست نسبی**[3] نامیده می‌شوند، به همان گیرنده‌ها متصل شده و به همان شیوه آنها را تحریک می‌کنند ولی هر قدر هم که غلظت دارو بالا باشد، قادر به ایجاد چنان پاسخ کامل و بالایی نمی‌باشند. در مدل شکل ۳-۱، آگونیست‌های نسبی نمی‌توانند تشکیلات $R_a$ را به اندازه آگونیست‌های کامل، دوام بخشند و پایدار نمایند، در نتیجه همچنان نسبت قابل توجهی از گیرنده‌ها در وضعیت $R_i$-D می‌مانند. گفته می‌شود چنین داروهایی دارای **اثربخشی درونی**[4] کمی هستند. بنابراین پیندولول[5]، که آگونیست نسبی گیرنده آدرنرژیک است، قادر می‌باشد به عنوان آگونیست (در صورت عدم حضور آگونیست کامل) و یا به عنوان آنتاگونیست (در صورت وجود آگونیست کاملی همچون اپی‌نفرین)، ایفای نقش نماید (فصل ۲ را ببینید). اثربخشی درونی، اثر مستقل از تمایل به




**شکل ۳-۱.** مدلی از تداخل دارو ـ گیرنده. برای هر گیرنده دو وضعیت متصور است. در وضعیت $R_i$ غیرفعال است و اثری ایجاد نمی‌کند. در وضعیت $R_a$، گیرنده قادر است با فعال‌کردن مکانیسم‌های بعدی، حتی در صورت عدم حضور دارو (فعالیت سرشتی) اثرات قابل مشاهده‌ای ایجاد نماید. در شرایط فقدان دارو، دو ایزوفرم در وضعیت تعادل قرار دارند و فرم $R_i$، ارجح می‌باشد. داروهای آگونیست کامل مرسوم، تمایل بیشتری به فرم $R_a$ دارند و نهایتاً با تشکیل کمپلکس $R_a$-D باعث بروز آثار قابل مشاهده بیشتری می‌شوند. آگونیست‌های نسبی دارای تمایل متوسطی به هر دو فرم گیرنده ($R_i$ و $R_a$) می‌باشند. با توجه به این فرضیه، آنتاگونیست‌های معمول نیز دارای تمایل یکسانی به هر دو فرم گیرنده هستند و سطحی یکسان از فعالیت سرشتی را حفظ می‌کنند. از سوی دیگر آگونیست‌های معکوس، تمایل بیشتری به اقسام $R_i$ دارند و با کاهش فعالیت سرشتی باعث ایجاد اثرات متضاد فیزیولوژیک می‌شوند.

گیرنده (که بطور معمول اندازه‌گیری می‌شود) می‌باشد.

عملکرد آنتاگونیستی معمول را می‌توان طی مدلی مشابه، به صورت ثابت نگاه داشتن کسرهای $R_i$ و $R_a$ متصل به دارو با همان اندازه‌های نسبی در غیاب هر گونه دارویی شرح داد. در این وضعی هیچ تغییری مشاهده نمی‌شود. به نحوی که دارو بدون

1- Constitutive activity
2- full agonists
3- partial agonists
4- intrinsic efficacy
5- Pindolol

هرگونه اثری ظاهر می‌شود. اما باید یادآوری نمود که حضور آنتاگونیست در جایگاه گیرنده دسترسی آگونیست‌ها به گیرنده را بلوکه نمود و از اثرات معمول آگونیستی جلوگیری می‌نماید. عملکرد مسدودکننده مذکور در اصطلاح آنتاگونیسم خنثی[1] (Neutral Antagonism) نامیده می‌شود.

حال اگر تمایل دارویی به فرم $R_i$ بیش از فرم $R_a$ گیرنده باشد و نسبت بیشتری از مجموعه‌های دارو ـ $R_i$ را پایدار نماید، چه روی می‌دهد؟ در این سناریو، دارو هرگونه فعالیت سرشتی را کاهش می‌دهد و در نتیجه قادر است اثراتی متضاد اثرات آگونیست‌های مرسوم به گیرنده، را ایجاد نماید. چنین داروهایی **آگونیست‌های معکوس**[2] (شکل ۳-۱) نامیده می‌شوند. یکی از شناخته‌شده‌ترین مثال این سیستم‌ها، مجموعه گیرنده گاماآمینوبوتیریک اسید ($GABA_A$) ـ اثرکننده (کانال کلر)، در دستگاه عصبی می‌باشد. این گیرنده توسط ترانسمیتر GABA درونزاد تحریک شده و موجب مهار پس‌سیناپسی سلول می‌شود. آگونیست‌های اگزوژن معمولی چون بنزودیازپین‌ها نیز سیستم گیرنده ـ اثرکننده را فعال می‌کنند و باعث بروز اثر مهاری شبه GABA و اثرات درمانی آرام‌بخشی می‌شوند. چنین مهاری با حضور آنتاگونیست‌های خنثی مثل فلومازنیل بلوک می‌شوند. علاوه بر این آگونیست‌های معکوسی نیز شناخته شده‌اند که قادر به ایجاد اثرات ضدآرامبخشی (اضطراب و تحریک‌پذیری) هستند (فصل ۲۲ را ببینید). آگونیست‌های معکوس مشابهی نیز جهت گیرنده‌های آدرنرژیک، هیستامین $H_1$ و $H_2$ و بسیاری از سیستم‌های گیرنده‌ای دیگر یافت شده‌اند.

### d. مدت اثر دارو

خاتمه عمل دارو ناشی از توقف یکی از مراحل چندگانه می‌باشد. در برخی موارد اثر دارو تنها تا زمانی که دارو گیرنده را اشغال نموده ادامه دارد و با جداشدن دارو از گیرنده به طور خودکار اثر آن خاتمه می‌یابد. اما در بسیاری موارد، عملکرد دارو ممکن است بعد از جداشدن دارو نیز حفظ شود، به عنوان نمونه، برخی مولکول‌های جفت‌شونده، هنوز به شکل فعال وجود داشته باشد. در مورد داروهایی که با پیوند کووالانسی به جایگاه گیرنده متصل می‌شوند، اثر آنها تا وقتی مجموعه دارو ـ گیرنده وجود دارد و گیرنده‌ها یا آنزیم‌های جدید ساخته شوند (همانند چیزی که قبلاً در مورد آسپیرین توضیح داده شد)، باقی می‌ماند. علاوه بر این وقتی مولکول‌های آگونیست برای مدت طولانی باقی بمانند بسیاری از سیستم‌های گیرنده ـ عمل‌کننده، همراه با مکانیسم‌های حساسیت‌زدا، برای مهار فعالیت بیشتر، وارد عمل می‌شوند (برای جزئیات بیشتر فصل ۲ را ببینید).

### e. گیرنده‌ها و جایگاه‌های اتصال خنثی

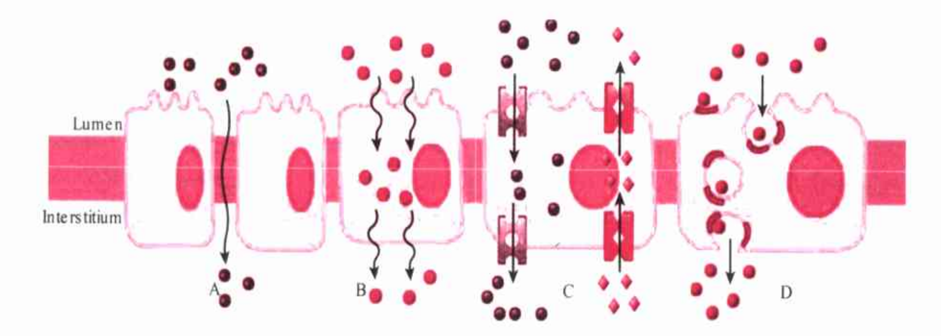
هر مولکول اندوژن برای آن که به عنوان یک گیرنده عمل کند نخست باید از نظر لیگاندها اتصال (مولکول‌های دارویی) **انتخابی** عمل کند و دوم اینکه عملکرد آن متعاقب اتصال باید به شیوه‌ای تغییر کند که عملکرد سیستم بیولوژیک (سلول، بافت و غیره) دستخوش تغییر گردد. انتخابی بودن از نظر اتصال به لیگاند یعنی آن که گیرنده در اثر اتصال هر لیگاندی دچار فعالیت مداوم نشود. توانایی تغییر عملکرد، مشخصاً نیازمند ایجاد اثر فارماکولوژیک توسط لیگاند می‌باشد. بدن حاوی تعداد زیادی مولکول است که توانایی اتصال به داروها را دارند اما همه این مولکول‌های درون‌زاد از نوع مولکول‌های تنظیم‌کننده نیستند. اتصال یک دارو به یک مولکول غیر تنظیم‌کننده همچون آلبومین پلاسما باعث تغییر آشکاری در عملکرد سیستم بیولوژیک نمی‌شود. چنین مولکول درون‌زادی را می‌توان یک **جایگاه** اتصال خنثی نامید. این اتصال نمی‌تواند کاملاً نیز بی‌اهمیت باشد، چراکه می‌تواند توزیع دارو درون بدن را تحت تأثیر قرار دهد و سطح داروی آزاد موجود در گردش خون را تغییر دهد. هر دوی این اثرات اهمیت فارماکوکینتیک دارند (فصل ۳ را نیز ببینید).

## اصول فارماکوکینتیک

در کاربردهای درمانی، یک دارو بعد از تجویز باید قادر باشد تا به روش‌های مناسبی به جایگاه عمل مورد نظر خود برسد. در بسیاری از موارد، مولکول دارویی فعال به خوبی در چربی قابل حل است و در صورت تجویز به این گونه، به خوبی نیز فعال می‌باشد. در برخی موارد، یک ماده شیمیایی غیرفعال پیش‌ساز که به سرعت جذب و توزیع می‌گردد تجویز شده، سپس توسط فرآیندهای بیولوژیک درون بدن به داروی فعال تبدیل می‌شود. چنین مواد شیمیایی را **پیش‌دارو**[3] می‌نامند.

تنها در برخی موارد نادر یک دارو را مستقیماً به بافت هدف وارد می‌کنند، برای مثال، به کاربردن موضعی یک عامل ضد التهاب برای پوست یا غشای مخاطی ملتهب. در اغلب موارد یک دارو به ناحیه خاصی از بدن (به عنوان مثال لوله گوارش) وارد می‌شود، و سپس به جایگاه عمل خود در بخش دیگری از بدن منتقل می‌شود (مثلاً داروهای ضدتشنج که به مغز می‌رسند). این

1- Neutral antagonism
2- Inverse agonists
3- Prodrug




**شکل ۴-۱.** مکانیسم‌های نفوذ دارو. داروها ممکن است به صورت غیرفعال از طریق کانال‌های آبی در محل اتصال سلول‌ها (به عنوان مثال اتصالات محکم، **A**) یا از طریق غشای لیپیدی (**B**)، منتشر شوند. داروهای خاصی ممکن است به وسیله ناقلین وارد سلول شده یا از آن خارج شوند (**C**). بعضی داروهای بسیار کم‌نفوذتر می‌توانند به گیرنده‌های موجود در سطح سلول متصل شوند (مکان‌های اتصال تیره)، به وسیله غشای سلول احاطه شده (اندوسیتوز)، و سپس داخل سلول رها شده یا توسط وزیکول‌هایی که با غشا سلول احاطه شده به فضای خارج سلولی ترشح شوند (اگزوسیتوز، **d**).

موضوع مستلزم آن است که دارو از محل تجویز **جذب خون شده** و به سمت جایگاه عمل خود **توزیع** گردیده و در سدهای مختلفی که بخش‌های فوق را از همدیگر جدا می‌کنند **نفوذ نماید**. در مورد دارویی که به صورت خوراکی تجویز شده تا اثر خود را بر دستگاه عصبی مرکزی اعمال کند، این سدها شامل: بافت‌های پوشانندهٔ دیوارهٔ روده، دیواره مویرگ‌های نفوذکننده در لولهٔ گوارش و "سد خونی ـ مغزی"[1] یا همان مویرگ‌های نفوذی در مغز می‌باشند. نهایتاً بعد از این که دارو اثر خود را اعمال کرد، با سرعتی منطقی، با غیرفعال‌شدن متابولیکی یا دفع از بدن یا به وسیله ترکیبی از این دو روش، **حذف** شود.

### a. نفوذ[2]

نفوذ دارو با چند مکانیسم صورت می‌پذیرد. انتشار غیرفعال، در یک محیط آبی یا چربی شایع‌تر بوده، اما فرآیندهای فعال نیز در انتقال بسیاری داروها نقش ایفا می‌نمایند، به ویژه در مورد داروهایی که مولکول‌هایشان به اندازه‌ای درشت است که به سادگی منتشر نمی‌شوند (شکل ۴-۱). **حاملین دارو** در تسهیل انتقال و نفوذ دارو بسیار با اهمیت هستند برای مثال با کپسول کردن عامل فعال دارویی در لیپوزوم‌ها می‌توان رهایش آن را تسهیل نمود یعنی همان چیزی که در فرآورده‌های آهسته‌رهش مشاهده می‌شود. متدهای جدیدتری از انتقال دارو توسط **نانوپارتیکل‌ها** درحال بررسی است.

۱. انتشار آبی[3] ــ انتشار آبی در فضاهای آبی بزرگ‌تر بدن (فضای میان بافتی، سیتوزول و غیره) و از میان اتصالات محکم غشای اپی‌تلیال و پوشش اندوتلیال رگ‌های خونی (در برخی بافت‌ها) از طریق منفذهای آبی صورت می‌گیرد، به طوری که اجازه نفوذ مولکول‌هایی با وزن مولکولی ۲۰۰۰۰-۳۰۰۰۰ را نیز می‌دهد (شکل ۴A-۱)*.

انتشار آبی مولکول‌های دارو معمولاً از طریق گرادیان غلظتی یک داروی نفوذکننده یا اصطلاحاً حرکت رو به سراشیبی که توسط قانون فیک[4] توصیف شده است، صورت می‌گیرد (ادامه مطلب را ببینید). مولکول‌های دارو که به صورت متصل به پروتئین‌های درشت پلاسما (مانند آلبومین) هستند، نمی‌توانند از میان منفذهای آبی عروق نفوذ کنند. اگر دارو باردار باشد، جریان آن تحت تأثیر میدان‌های الکتریکی (پتانسیل غشاء و در بخش‌هایی از نفرون، پتانسیل ترانس توبولار) قرار می‌گیرد.

۲. انتشار چربی[5] ــ این انتشار به خاطر تعداد زیاد سدهای چربی که بخش‌های بدن را از یکدیگر جدا می‌کنند، مهم‌ترین عامل محدودکننده جهت نفوذ دارو می‌باشد. به خاطر جداکردن بخش‌های آبی توسط این سدهای چربی، **ضریب نسبت چربی به آبی**[6] یک دارو، تعیین‌کننده

1- Blood-brain barrier 2- Permeation
3- Aqueoes diffusion

* مویرگ‌های ناحیه مغز، بیضه و برخی بافت‌های دیگر با عدم حضور منافذ جهت انتشار آبی مشخص می‌شوند. این مویرگ‌ها همچنین ممکن است حاوی غلظت‌های زیادی از پمپ‌های خارج‌کننده دارو (MDR، متن را ببینید) باشند. بنابراین این بافت‌ها از بسیاری از داروهای موجود در گردش خون در امان می‌مانند.

4- Fick's law 5- Lipid diffusion
6- Lipid: aqueous partition coefficient

جدول ۲-۱ بعضی از مولکول‌های ناقلِ حائز اهمیت در فارماکولوژی

| ناقل | عملکرد فیزیولوژیک | اهمیت فیزیولوژیک |
|---|---|---|
| NET | بازجذب نوراپی‌نفرین از سیناپس | هدف کوکائین و بعضی از ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای |
| SERT | بازجذب سروتونین از سیناپس | هدف بعضی از مهارکننده‌های اختصاصی بازبرداشت سروتونین و بعضی از ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای |
| VMAT | انتقال دوپامین و نوراپی‌نفرین به وزیکول‌های آدرنرژیک در انتهای اعصاب | هدف رزرپین و تترابنازین |
| MDR1 | انتقال بسیاری از گزنوبیوتیک‌ها به خارج سلول | افزایش بیان این ناقل به دلیل مقاومت به داروهای ضد سرطان خاص و مهار آن، باعث افزایش سطح خونی دیگوکسین می‌شود. |
| MRP1 | ترشح لکوترین | ایجاد مقاومت به بعضی از داروهای ضد سرطان خاص و داروهای ضد قارچ |

MDR1= پروتئین مقاومت چند دارویی -۱؛ MRP1= پروتئین مرتبط با مقاومت چند دارویی -۱؛ NET= ناقل نوراپی‌نفرین؛ SERT= ناقل بازجذب سروتونین؛ VMAT= ناقل مونوآمین وزیکولی.

چگونگی عبور مولکول از خلال محیط‌های آبی و چربی می‌باشد. در مورد اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف (که بسته به میزان pH، ممکن است پروتون‌های مولد بار الکتریکی را به دست آورند یا از دست بدهند)، توانایی حرکت از محیط آبی تا چربی یا برعکس، با pH محیط تغییر می‌کند، چراکه مولکول‌های باردار، مولکول‌های آب را جذب می‌کنند. نسبت فرم محلول در چربی به فرم محلول در آب جهت یک اسید ضعیف یا باز ضعیف، توسط معادله هندرسون ـ هسلباخ[1] بیان می‌شود (در ادامه متن توضیح داده شده است). شکل ۴B-۱ را ببینید.

۳. ناقل‌های ویژه ــ مولکول‌های ناقل ویژه‌ای برای بسیاری از موارد که برای عملکرد سلول مهم هستند، وجود دارد. این مواد، آنقدر بزرگ و غیرقابل محلول در چربی هستند که امکان انتشار غیرفعال آنها از غشاها را محدود می‌سازد (مانند پپتیدها، آمینواسیدها و گلوکز). این ناقل‌ها حرکتشان را از طریق انتقال فعال و یا انتشار تسهیل شده انجام می‌دهند و برخلاف انتشار غیرفعال، اشباع‌پذیر و قابل مهار هستند. به خاطر آن که تعدادی از داروها شبیه و یا خود پپتیدهای طبیعی، اسیدهای آمینه یا قندها می‌باشند، می‌توانند از این ناقل‌ها برای عبور از عرض غشاها استفاده کنند. شکل ۴C-۱ را ببینید.

تعدادی از سلول‌ها نیز دارای ناقل‌های غشایی با خاصیت انتخابی پایین هستند که برای دفع‌کردن مولکول‌های خارجی تخصص پیدا کرده‌اند. یک خانواده بزرگ از چنین ناقل‌هایی به ATP متصل شده و ABC (کاست متصل‌شونده به ATP)[2] نامیده می‌شود. این خانواده شامل **گلیکوپروتئین ـ P**[3] یا **ناقل مقاوم چند دارویی نوع یک (MDR1)**[4] می‌باشد که در مغز، بیضه‌ها و بافت‌های دیگر و برخی سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو یافت می‌شوند (جدول ۲-۱). مولکول‌های ناقل مشابهی از خانواده ABC، یا **پروتئین وابسته مقاومت چند دارویی** (MRP)[5]، نقش‌های مهمی را در دفع تعدادی داروها یا متابولیت‌های آنها به داخل ادرار یا صفرا و نیز در مقاومت برخی تومورها به داروهای شیمی درمانی ایفا می‌نمایند. تعداد دیگری از خانواده‌های انتقال‌دهنده شناسایی شده‌اند که به ATP متصل نمی‌شوند اما از شیب‌های یونی برای انتقال بهره می‌گیرند. تعدادی از خانواده‌ها، به ویژه در جذب میانجی‌های عصبی از عرض غشاهای پایانه عصبی اهمیت دارند. ناقل‌های اخیر با جزئیات بیشتری در فصل ۶ مورد بحث قرار می‌گیرند.

۴. اندوسیتوز و اگزوسیتوز ــ تعداد کمی از مواد آن قدر بزرگ یا غیرقابل نفوذ هستند که تنها توسط اندوسیتوز وارد سلول‌ها می‌شوند. پدیده‌ای که در طی آن ماده توسط غشای سلول احاطه شده و از طریق ایجاد وزیکول‌های تازه تشکیل شده در داخل غشا منتقل می‌شود. این مواد می‌توانند با شکستن غشای وزیکولی به داخل سیتوزول رها شوند (شکل ۴D-۱). این پدیده برای انتقال ویتامین $B_{12}$، که به یک

1- Henderson-Hasselbalch equation
2- ATP-binding cassette 3- P-glycoprotein
4- mMultidrug resistance type1 (mDR1) transporter
5- Multidrug Resistance-associated Protein (MRP)

پروتئین متصل شونده (فاکتور داخلی) تشکیل یک مجموعه که جهت عبور از عرض دیوارهٔ لوله گوارش به درون خون انجام می‌شود. به طور مشابهی، آهن همراه با پروتئین ترانسفرین به پیش‌سازهای تولیدکننده هموگلوبین موجود در گلبول‌های قرمز خون انتقال می‌یابد. باید برای عملی‌شدن چنین فرآیندی گیرنده‌های ویژه‌ای جهت پروتئین‌های انتقالی موجود باشد.

اگزوسیتوز یا فرآیند معکوس اندوسیتوز، برای دفع برخی مواد از سلول‌ها مورد نیاز است. برای مثال تعدادی مواد میانجی عصبی در وزیکول‌های متصل به غشا نگهداری می‌شوند که در پایانه‌های عصبی قرار دارند و مواد میانجی را از تخریب متابولیکی در سیتوپلاسم محافظت می‌کنند. فعال‌شدن به جای پایانه عصبی باعث اتصال کیسهٔ ذخیره به غشای سلول و به خارج ریختن محتویات آن به درون فضای خارج سلولی می‌شود (فصل ۶ را ببینید).

### B. قانون فیک در مورد انتشار

جریان غیرفعال مولکول‌ها در جهت شیب غلظتی، با قانون فیک بیان می‌شود:

جریان (برحسب تعداد مولکول‌ها در واحد زمان) =

$$(C_1-C_2) \times \frac{\text{ضریب نفوذپذیری} \times \text{مساحت}}{\text{ضخامت}}$$

به طوری که $C_1$ غلظت بالاتر، $C_2$، غلظت پایین‌تر، مساحت به معنی سطح مقطعی است که انتشار در عرض آن صورت می‌گیرد، ثابت نفوذپذیری میزانی از حرکت مولکول‌های دارو در نیمه مسیر انتشار بوده و ضخامت نیز به معنای طول یا ضخامت مسیر انتشار می‌باشد. در مورد انتشار از چربی، ثابت نسبت حلالیت در چربی به آب، تعیین‌کننده عمده تحرک دارو است، چرا که چگونگی ورود دارو از محیط آبی به غشای چربی را مشخص می‌سازد.

### C. یونیزه‌شدن اسیدها و بازهای ضعیف؛ معادله هندرسون - هسلباخ

بار الکترواستاتیک یک مولکول یونیزه شده، مولکول دو قطبی آب را جذب کرده و باعث ایجاد یک کمپلکس قطبی، نسبتاً محلول در آب و غیر محلول در چربی می‌شود. از آنجایی که انتشار در چربی بستگی به حلالیت نسبتاً بالای دارو در چربی دارد، یونیزه‌شدن داروها می‌تواند به وضوح توانایی آنها را در نفوذ به غشاها کاهش دهد. درصد خیلی بزرگی از داروهای مورد استفاده مردم، اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف می‌باشند (جدول ۳-۱). دارویی که به شکل یک اسید ضعیف است، به بهترین شکل به صورت ذیل تعریف شده است: مولکولی خنثی که می‌تواند به طور قابل برگشت به یک آنیون (یک مولکول باردار با بار منفی) و یک پروتون (یک یون هیدروژن) تجزیه شود. برای مثال آسپیرین به صورت زیر تجزیه می‌شود:

$$C_8H_7O_2COOH \rightleftharpoons C_8H_7O_2COO^- + H^+$$

آسپیرین طبیعی — آنیون آسپیرین — پروتون

دارویی که یک باز ضعیف است به صورت مولکولی خنثی تعریف می‌شود که بتواند یک کاتیون (یک مولکول باردار با بار مثبت) را از طریق ترکیب با یک پروتون ایجاد نماید. برای مثال، پیریمتامین، به عنوان یک داروی ضدمالاریا می‌تواند طی واکنش زیر تفکیک یا ترکیب شود:

$$C_{12}H_{11}ClN_3NH_3^+ \rightleftharpoons C_{12}H_{11}ClN_3NH_2 + H^+$$

کاتیون پیریمتامین — پیریمتامین طبیعی — پروتون

توجه کنید که فرم پروتونه یک اسید ضعیف، خنثی می‌باشد و حلالیتش در چربی بیشتر است، در حالی که فرم غیرپروتونه یک باز ضعیف، در حکم فرم خنثی می‌باشد. قانون اثر جرم[1] نیازمند آن است که این واکنش‌ها در یک محیط اسیدی (pH پایین، پروتون قابل دسترسی اضافی) به سمت چپ بروند و در یک محیط قلیایی به سمت راست جابجا شوند. معادله هندرسن، هسلباخ، رابطه بین نسبت اسید ضعیف یا باز ضعیف پروتونه شده به غیر پروتونه شده را با pKa مولکول و pH محیطی به صورت زیر برقرار می‌کند:

$$\text{Log} \frac{\text{پروتونه شده}}{\text{غیر پروتونه}} = pK_a - pH$$

این معادله برای همه داروهای اسیدی و بازی به کار می‌رود. معادله مؤید آن است که در pH پایین‌تر نسبت به pKa، نسبت بیشتری از دارو به صورت پروتونه می‌باشد. به خاطر این که فرم غیرباردار، بیشتر در چربی محلول است، در pH اسیدی، اسید ضعیف محلول‌تر در چربی خواهد بود، در حالی که در مورد یک باز میزان بیشتری از آن در pH قلیایی، به فرم محلول در چربی خواهد بود.

کاربرد این اصل در دستکاری دفع دارو توسط کلیه اهمیت

1- Mass action

**جدول ۳-۱ ثابت یونیزاسیون برخی داروهای شایع**

| دارو | $pK_a$[1] | دارو | $pK_a$[1] | دارو | $pK_a$[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| **اسیدهای ضعیف** | | **بازهای ضعیف** | | **بازهای ضعیف (ادامه)** | |
| استامینوفن | ۹/۵ | آلبوترول (سالبوتامول) | ۹/۳ | ایزوپرترنول | ۸/۶ |
| استازولامید | ۷/۲ | آلوپورینول | ۹/۴ و ۱۲/۳[2] | لیدوکائین | ۷/۹ |
| آمپی‌سیلین | ۲/۵ | آلپرانولول | ۹/۶ | متارامینول | ۸/۶ |
| آسپیرین | ۳/۵ | آمیلوراید | ۸/۷ | متادون | ۸/۴ |
| کلروتیازید | ۶/۸ و ۹/۴[2] | آمیودارون | ۶/۶ | متامفتامین | ۱۰/۰ |
| کلروپروپامید | ۵/۰ | آمفتامین | ۹/۸ | متیل‌دوپا | ۱۰/۶ |
| سیپروفلوکساسین | ۶/۱ و ۸/۷[2] | آتروپین | ۹/۷ | متوپرولول | ۹/۸ |
| کرومولین | ۲/۰ | بوپی‌واکائین | ۸/۱ | مرفین | ۷/۹ |
| اتاکرینیک اسید | ۲/۵ | کلرودیازپوکساید | ۴/۶ | نیکوتین | ۷/۹ و ۳/۱[2] |
| فوروزماید | ۳/۹ | کلروکین | ۱۰/۸ و ۸/۴ | نوراپی‌نفرین | ۸/۶ |
| ایبوپروفن | ۴/۴ و ۵/۲[2] | کلروفنیرامین | ۹/۲ | پنتازوسین | ۷/۹ |
| لوودوپا | ۲/۳ | کلرپرومازین | ۹/۳ | فنیل‌افرین | ۹/۸ |
| متوترکسات | ۴/۸ | کلونیدین | ۸/۳ | فیزوستیگمین | ۷/۹ و ۱/۸[2] |
| متیل‌دوپا | ۲/۲ و ۹/۲[2] | کوکائین | ۸/۵ | پیلوکارپین | ۶/۹ و ۱/۴[2] |
| پنی‌سیلامین | ۱/۸ | کدئین | ۸/۲ | پیندولول | ۸/۶ |
| پنتوباربیتال | ۸/۱ | سیکلیزین | ۸/۲ | پروکائینامید | ۹/۲ |
| فنوباربیتال | ۷/۴ | دزیپرامین | ۱۰/۲ | پروکائین | ۹/۰ |
| فنی‌توئین | ۸/۳ | دیازپام | ۳/۰ | پرومتازین | ۹/۱ |
| پروپیلن تیواوراسیل | ۸/۳ | دیفن‌هیدرامین | ۸/۸ | پروپرانولول | ۹/۴ |
| اسید سالیسیلیک | ۳/۰ | دیفنوکسیلات | ۷/۱ | سودوافدرین | ۹/۸ |
| سولفادیازین | ۶/۵ | افدرین | ۹/۶ | پیریمتامین | ۷/۰-۷/۳[2] |
| سولفاپیریدین | ۸/۴ | اپی‌نفرین | ۸/۷ | کینیدین | ۸/۵ و ۴/۴[2] |
| تئوفیلین | ۸/۸ | ارگوتامین | ۶/۳ | اسکوپولامین | ۸/۱ |
| تولبوتامید | ۵/۳ | فنوفنازین | ۸/۰ و ۳/۹[2] | استرکینین | ۸/۰ و ۲/۳[2] |
| وارفارین | ۵/۰ | هیدرالازین | ۷/۱ | تربوتالین | ۱۰/۱ |
| | | ایمی‌پرامین | ۹/۵ | تیوریدازین | ۹/۵ |

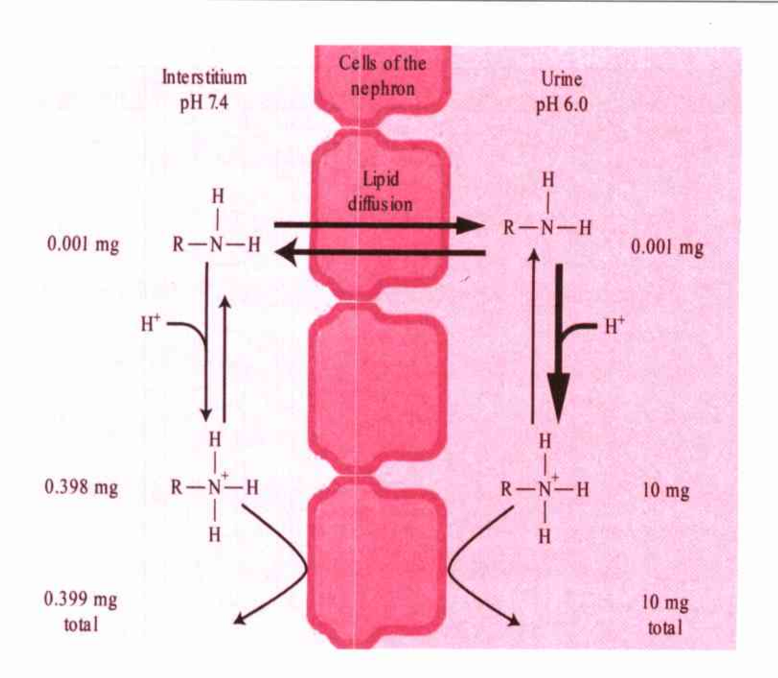
۱. $pK_a$: pH در غلظتی که میزان فرم یونیزه و غیریونیزه برابر باشد.

۲. بیش از یک گروه قابل یونیزه‌شدن

۳. نقطه ایزوالکتریک

می‌یابد. تقریباً همهٔ داروها در گلومرول تصفیه می‌شوند. اگر یک دارو در طی عبورش از توبول کلیوی، به صورت محلول در چربی باشد، کسر مهم و قابل توجهی از آن از طریق انتشار غیرفعال ساده بازجذب می‌شود. اگر هدف، شتاب بخشیدن به دفع دارو باشد (مثل حالت افزایش بیش از حد دوزداروی مصرفی)، پیشگیری از بازجذب آن از لوله کلیوی اهمیت پیدا می‌کند. این امر می‌تواند اغلب به وسیله هماهنگ‌کردن pH ادرار در جهتی که میزان بیشتری از دارو در حالت یونیزه باشد صورت پذیرد (شکل ۵-۱). در نتیجهٔ این اثر تفکیک‌کننده، دارو در ادرار به دام‌خواهد افتاد. بنابراین اسیدهای ضعیف معمولاً در ادرار قلیایی، و بازهای ضعیف معمولاً در ادرار اسیدی سریع‌تر ترشح می‌گردند. از دیگر مایعات بدن که در آنها تفاوت‌های pH دارویی با pH خون می‌تواند باعث به دام افتادن و یا بازجذب دارو گردد می‌توان به محتویات معده و روده کوچک، شیر پستان، زلالیه و ترشحات واژینال وپروستات اشاره نمود.

همان‌گونه که طبق جدول ۳-۱ پیشنهاد شده، تعداد زیادی از داروها، بازهای ضعیف هستند. اغلب این بازها، مولکول‌های حاوی آمین هستند. نیتروژن یک آمین خنثی دارای سه اتم




**شکل ۵-۱.** گیرافتادن باز ضعیف (مت‌آمفتامین) در ادرار وقتی ادرار اسیدی‌تر از خون است. در این نمونه فرضی مشخص می‌شود که شکل غیرباردار دارو در دو سمت غشاء به تعادل رسیده است اما غلظت نهایی (باردار و غیرباردار روی‌هم) در ادرار (بیشتر از ۱۰ میلی‌گرم) تقریباً ۲۵ برابر بیش از خون است (۰/۴mg).

همراه و یک زوج الکترون غیرمشترک است (تصویر زیر را ببینید). این سه اتم ممکن است شامل ۱ کربن (به صورت "R" نمایش داده شده است) و دو اتم هیدروژن (**یک آمین نوع اول**[1])، ۲ کربن و ۱ هیدروژن (**یک آمین نوع دوم**[2]) یا ۳ اتم کربن (**یک آمین نوع سوم**[3]) باشند. هر کدام از این سه فرم ممکن است به طور برگشت‌پذیری به پروتون متصل شود، با الکترون غیرمشترک، برخی از داروها اتصال کربن و نیتروژن نوع چهارم دارند. این عوامل **آمین‌های نوع چهارم** نامیده می‌شوند. به هر حال آمین‌های نوع چهارم به‌طور پایداری باردار بوده و الکترون غیرمشترک ندارند. بنابراین آمین‌های نوع اول، دوم و سوم ممکن است دچار پرتوناسیون برگشت‌پذیر شده و حلالیت آنها در چربی با pH تغییر کند، اما آمین‌های نوع چهارم[4] همیشه در شکل باردار ضعیف قرار دارند.

| Primary | Secondary | Tertiary | Quaternary |
|---|---|---|---|
| H | R | R | R |
| R:N: | R:N: | R:N: | R:N:R (+) |
| H | H | R | R |

## گروه‌های دارویی

یادگیری تمام اصول مربوط به هر یک از صدها دارویی که در این کتاب به آنها اشاره شده است، آرزوی غیرممکنی است و خوشبختانه این کار لازم نیست. تقریباً همه چند هزار دارویی که به طور معمول در دسترس هست را می‌توان در حدود ۷۰ گروه طبقه‌بندی کرد. بسیاری از داروهای موجود در هر گروه عملکردهای فارماکودینامیک بسیار شبیه هم دارند و در خصوصیات فارماکوکینتیک نیز این چنین هستند. برای اکثر گروه‌ها یک یا چند **داروی پروتوتیپ**[5] می‌توان معرفی کرد که نمونه مهم‌ترین خصوصیات آن گروه باشد. با این کار طبقه‌بندی سایر داروهای مهم گروه هر چند با تغییر نمونه میسر می‌شود. بنابراین باید جزئیات پروتوتیپ را فراگرفت و برای داروهای دیگر فقط یادگیری تفاوت آنها با پروتوتیپ کفایت می‌کند.

1- Primary amine
2- Secondary amine
3- Tertiary amine
4- Quadlernary amine
5- Prototype drugs

## ■ توسعه و تنظیم داروها

طراحی داروی جدید (یعنی داروئی که از لحاظ ساختاری و عملکردی با داروهای قبلی موجود متفاوت باشد) نیازمند کشف یک هدف داروئی جدید، برای مثال فرآیند پاتوفیزیولوژیک یا سوبسترای از یک بیماری و یا حتی گیرنده‌های جدید است. چنین کشفیاتی معمولاً در بخش‌های عمومی از انستیتوهای وابسته به دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقات) صورت می‌پذیرد و مولکول‌هایی که اثرات مفید و مؤثری بر چنین اهدافی دارند، اغلب در همان آزمایشگاه‌ها کشف می‌شوند. اما به هر حال توسعه و ساخت داروی جدید معمولاً در آزمایشگاه‌های صنعتی انجام می‌گیرد. زیرا بهینه‌سازی یک رده جدید داروئی امری بسیار پرهزینه بوده و همچنین تحقیقات مربوط به شیمی، فارماکولوژی و سم‌شناسی آن بسیار پرهزینه و پرزحمت می‌باشد. بسیاری از پیشرفت‌های اخیر درکاربرد داروها برای بیماری‌ها را می‌توان به صنعت دارویی و شامل "کارخانه‌های داروسازی بزرگ"[1] یعنی شرکت‌های چندین میلیون دلاری متخصص در کشف و توسعه دارو نسبت داد. این کارخانه‌ها در تجاری و کاربردی‌نمودن یافته‌های اصولی آزمایشگاه‌های دانشگاهی و دولتی به پیشرفت‌های غیرقابل انتظار و موفقیت‌آمیزی دست یافته‌اند.

چنین پیشرفت‌هایی با بالابردن قیمت داروها، هزینه مراقبت از سلامتی را نیز بالا می‌برند. گسترش داروهای جدید بسیار هزینه‌بر است و کارخانه‌های بزرگ برای بقا و دوام باید بهای آن را بپردازند و از طرفی هم بتوانند بازار و مشتریان خود را راضی نگه دارند. در حال حاضر اختلاف نظرات چشمگیری پیرامون قیمت‌گذاری داروها در جریان است. بسیاری معتقدند که هزینه مربوط به ساخت و فعالیت‌های مربوط تبلیغات و بازاریابی باعث افزایش قیمت داروها شده است. آن قدر که ممکن است میزان ۲۵ درصد یا بیشتری از بودجه کارخانه صرف تبلیغ و دیگر اعمال تبلیغاتی شود. به علاوه، بودجه‌های حاشیه‌ای کارخانه‌های بزرگ، تورم همه کارخانه‌های دیگر را با یک شاخص واضح بالا برده است. بالاخره برنامه‌های کنترل قیمت داروها به طور چشمگیری از کشوری به کشور دیگر و حتی در داخل کشورها تغییر می‌کند. به‌طوری که کمپانی‌های بزرگ می‌توانند قیمت‌ها را به دلخواه تعیین کنند ولی کمپانی‌های کوچک‌تر توانمندی لازم برای این کار را ندارند. برخی کشورها قبلاً به این موضوع توجه کرده‌اند ولی همه کشورها باید در دهه‌های آینده از چنین توانایی برخوردار باشند.

## توسعه و تنظیم داروی جدید

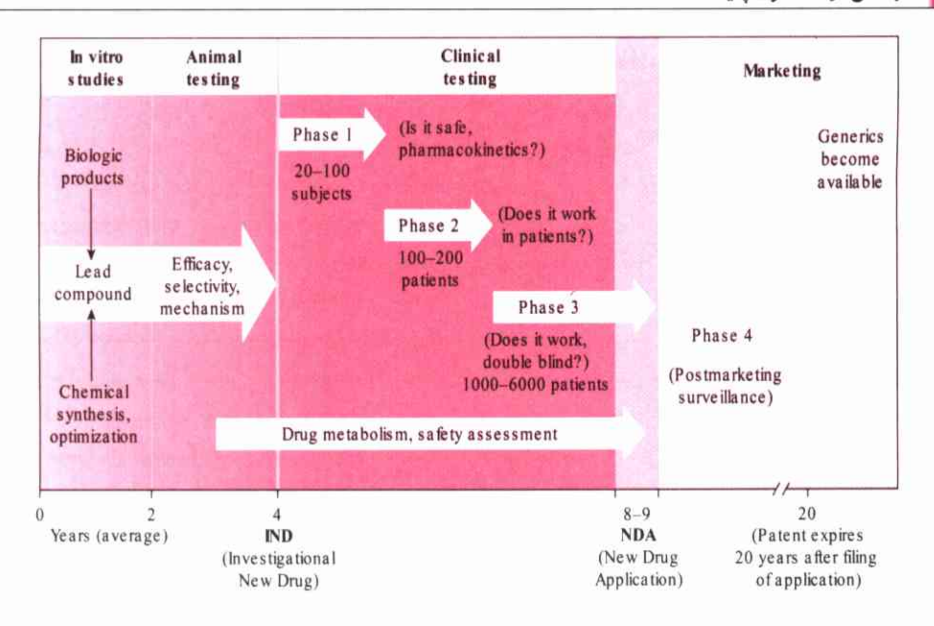
در این میان، اولین گام در توسعه داروهای جدید، کشف و سنتز ترکیبات دارویی جدید و توضیح اهداف جدید داروها می‌باشد. زمانی که مولکول دارویی کشف می‌شود، گام بعدی آگاهی از تداخلات دارویی (مکانیسم اثر) و اهداف بیولوژیک این داروها می‌باشد. استمرار این روند منجر به تولید ترکیباتی مفیدتر، قوی‌تر و اختصاصی‌تر می‌شود (شکل ۶-۱). در ایالات متحده آمریکا از لحاظ قانونی، ایمنی و اثربخشی داروها باید قبل از ورود به بازار مشخص گردد. به علاوه در مطالعات آزمایشگاهی، اثرات آشکار بیولوژیک، متابولیسم دارو و شیوه فارماکوکینتیک و به ویژه ارزیابی ایمنی نسبی دارو باید قبل از شروع استفاده در آزمایشات انسانی در مدل‌های حیوانی انجام شود. قبل از تأیید برای استفاده عموم، آزمایشات انسانی را در ۳ فاز ترتیب می‌دهند. فاز چهارم جمع‌آوری اطلاعات و کنترل ایمنی است که بسیار مهم بوده و شامل پیگیری بعد از تأیید برای مصرف عمومی می‌باشد. بلافاصله پس از تأثیر، مقدار خیلی زیادی از این داروها در دسترس پزشکان ذیصلاح قرار می‌گیرد. علی‌رغم اینکه داروهای بسیار سمی در درمان بیماری‌های کشنده ارزشمند هستند می‌توانند توسط پزشکانی که آموزش‌های خاصی را در زمینه چگونگی مصرف و جزئیات این داروها دیده‌اند تنها جهت مصارف محدودی مورد توجه قرار گیرند.

## کشف دارو

اغلب داروها یا محصولات دارویی جدید از طریق یک یا تعداد بیشتری از رویکردهای ذیل کشف و یا گسترش می‌یابند: (۱) شناسایی یک هدف دارویی جدید، (۲) طراحی منطقی داروی جدید براساس درک مکانیسم‌های بیولوژیک و ساختار گیرنده (۳) غربالگری فعالیت بیولوژیک تعداد زیادی از محصولات طبیعی، بانکهای مواد شیمیایی قبلاً کشف شده، یاکتابخانه‌های بزرگی از پپتیدها، اسیدهای نوکلئیک و سایر مولکول‌های آلی؛ و (۴) تعدیل شیمیایی یک‌مولکول شناخته‌شده در آنالوگ me-too مراحل ۱ و ۲ اغلب در آزمایشگاه‌های تحقیقاتی مربوط به دانشگاه‌ها صورت می‌پذیرد اما هزینه‌های مربوط به مراحل ۳ و ۴ معمولاً توسط مراکز صنعتی پرداخته شده و در آنجا انجام می‌شود.

هنگامی که هدف دارویی جدید و یا مولکول با احتمال اثرات درمانی شناخته می‌شود، پروسه حرکت از آزمایشگاه علوم پایه به

---
1- Big pharma




**شکل ۶-۱.** روند پیدایش آزمون‌هایی که برای ورود دارو به بازار USA لازم هستند. برخی از این ملزومات در مورد بیماری‌های تهدیدکننده حیات ممکن است متغیر باشد (متن را ببینید).

سمت علوم بالینی آغاز می‌شود. این نوع تحقیقات که به صورت انتقالی از پایه به بالین صورت می‌پذیرد (translational research) شامل مراحل پیش‌بالینی و بالینی است که در متن توضیح داده شده است.

## غربالگری دارو

مطالعاتی جهت غربالگری داروها برای یافتن **خصوصیات فارماکولوژیکی** دارو در سطوح مولکولی، سلولی، اعضا، اندام و کل موجود زنده انجام می‌گیرد. ارزیابی این آزمون‌ها به میزان زیادی به قابلیت تکرار و اعتبار این روش‌ها بستگی دارد. برای مثال داروهای ضدعفونی‌کننده علیه بسیاری از ارگانیسم‌ها، که ممکن است برخی از ارگانیسم‌ها به داروی استاندارد مقاوم باشند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند و یا اینکه داروی کاهنده قندخون به منظور قابلیت آن از جهت کاهش قندخون مورد بررسی قرار می‌گیرد.

به هر حال مولکول مورد هدف از نظر طیف وسیعی از عملکردها مورد بررسی و تأیید قرار می‌گیرد. بدین ترتیب عوارض قابل انتظار و غیرقابل انتظار مشخص می‌گردد و گاهی نیز یک اثر توسط مشاهده‌گر شناسایی می‌گردد. انتخاب ترکیب‌ها جهت توسعه این روند، به طور مؤثری در مدل‌های حیوانی بیماری‌های انسانی به دست می‌آید. در مواردی که مدل‌های پیش از بالین خوبی در دسترس بوده‌اند (مثل ضد باکتری‌ها، فشارخون بالا یا بیماری ترومبوتیک) داروهای خوب و عالی موجود می‌باشد، اما در مواردی که هنوز مدل‌های پیش از بالین ضعیفی وجود دارد یا موجود نیست (مثل، بیماری آلزایمر و اوتیسم) پیشرفت داروهای خوب به طور واضح آهسته بوده یا وجود ندارد.

در سطح مولکولی، دارو جهت تبیین میزان فعالیت در سطح هدف مورد ارزیابی دقیق قرار می‌گیرد به عنوان مثال تمایل اتصالی گیرنده به غشاهای سلولی که حاوی گیرنده‌های حیوانی هومولوگ (یا احتمالاً گیرنده‌های انسانی کلون شده) هستند، بررسی می‌گردد. مطالعات اولیه برای پیش‌بینی اثراتی که بعدها سبب مشکلات متابولیسمی و سمیت ناخواسته دارو می‌گردد انجام می‌شود. به عنوان مثال مطالعه روی آنزیم‌های سیتوکروم P450 کبدی جهت تشخیص تمایل مولکول به سوبسترا یا مهارکننده این آنزیم‌ها، یا اختلال در متابولیسم داروهای دیگر لازم است.

اثرات روی عملکرد سلولی تعیین می‌کنند که آیا این دارو یک آگونیست، آگونیست نسبی، آگونیست معکوس یا آنتاگونیست گیرنده‌های مربوطه است. بافت‌های ایزوله به ویژه عضله صاف

عروق باید از جهت فعالیت فارماکولوژیک و انتخابی‌بودن ترکیب در مقایسه با ترکیبات مرجع آزمایش شوند. داروی جدید در مقایسه با سایر داروها نیز در محیط آزمایشگاهی دیگر نظیر عضلات صاف دستگاه گوارش و برونش‌ها مقایسه می‌شود. در هر مرحله‌ای از این مسیر برای این‌که مرحله بعدی مورد اجرا قرار گیرد، باید معیارهای عملی و انتخابی خاصی مد نظر قرار داده شوند.

عموماً مطالعات کامل بر روی حیوان جهت تعیین اثر دارو بر اعضای بدن و مدل‌های بیماری ضرورت دارد. مطالعه بر عملکرد سیستم‌های قلبی عروقی و کلیوی باید ابتدا در حیوانات سالم انجام شود. مطالعه بر روی مدل مورد نظر بیماری (در صورت وجود) انجام می‌گیرد. در مورد یک داروی ضد فشارخون، بعد از طی مراحل فوق باید حیوانات مبتلا به فشارخون بالا تحت درمان قرار گیرند و پایین آمدن فشارخون و سایر اثرات دارو تعیین شود. باید شواهد مربوط به میزان تأثیر و طول اثر دارو از اشکال خوراکی و تزریقی جمع‌آوری گردد. اگر ماده مورد نظر فعالیت مفیدی از خود نشان دهد، باید جهت تعیین عوارض جانبی احتمالی آن بر روی سیستم‌های اصلی دیگر از جمله دستگاه تنفس، گوارش، غدد و دستگاه عصبی مرکزی مطالعات بیشتری صورت گیرد.

ضمن این مطالعات ممکن است مشخص شود که برای رسیدن به خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک مطلوب‌تر (بهینه‌سازی ترکیب) لازم است در ساختمان شیمیایی دارو اصلاحاتی انجام گیرد. مثلاً ممکن است مطالعه بر روی تجویز خوراکی دارو نشان دهد که این دارو جذب خوبی ندارد و یا سریعاً در کبد متابولیزه می‌شود که در این صورت، تغییردادن دارو برای بهترشدن فراهمی زیستی آن ضرورت خواهد داشت. اگر بخواهند دارو در طولانی مدت مصرف شود، باید احتمال ایجاد تحمل دارویی نسبت به آن بررسی شود. در مورد داروهایی که ایجاد وابستگی فیزیکی یا روانی می‌کنند، احتمال سوءمصرف نیز باید مورد بررسی قرار گیرد. همچنین باید به مکانیسم فارماکولوژیک دارو نیز توجه نمود. تداخل دارویی نیز بایستی مورد ارزیابی قرار گیرد.

نتیجه اعمال فوق (که ممکن است بارها با انواع مختلفی از مولکول اولیه، تا رسیدن به یک مولکول مطلوب تکرار شوند) تولید یک **ترکیب پیشرو**[1] است؛ یعنی ترکیبی که ما را به سوی عرضه یک داروی جدید موفق هدایت می‌کند (ترکیب ماده والد)؛ این بررسی‌ها ممکن است کاربردهای واضحی از ترکیبات جدید آشکار کنند، یا کاربرد درمانی جدیدی برای مواد شیمیایی که از قبل شناخته شده بودند، مورد شناسایی قرار گیرد.

## آزمون‌های ایمنی و سمیت داروها قبل از کاربرد بالینی

همه داروها در برخی دوزها در بعضی از افراد سمی هستند. داروهای کاندیدی که از غربالگری اولیه گذشته‌اند باید از نظر خطرات بالقوه، طی آزمایشات بالینی به دقت ارزیابی گردند. بسته به کاربرد فرض شده جهت دارو، آزمایشات سمی‌بودن قبل از مطالعات بالینی شامل تمام مواردی است که در جدول ۴-۱ نشان داده شده است. اگر چه هیچ ماده شیمیایی نمی‌تواند به طور کامل "ایمن" باشد (عاری از خطر)، ولی خطر مرتبط با قرارگرفتن در معرض این داروهای کاندید باید تخمین زده شود.

اهداف مطالعات سمیت قبل از کاربرد بالینی عبارتند از: تشخیص سمیت بالقوه در انسان، تست‌های طراحی شده برای شناخت بیشتر مکانیسم سمی و پیش‌بینی سمیت‌ها. برای کنترل آنها در مطالعات بالینی علاوه بر مطالعات نشان داده شده در جدول ۴-۱ چندین محاسبه کمی دیگر نیز باید صورت گیرد. محاسباتی چون: **دوز "بدون اثر"**[2]، ماکزیمم دوزی که در آن اثر سمی ویژه‌ای دیده نشود؛ **حداقل دوز کشنده**[3]، کمترین دوزی که موجب کشته‌شدن هر حیوان آزمایشگاهی شود و اگر لازم باشد **دوز متوسط کشنده**[4] **(LD50)**، دوزی که تقریباً ۵۰٪ از حیوانات را بکشد. اکنون تلاش می‌شود $LD_{50}$ حداقل ممکن باشد. این دوزها برای محاسبه دوز اولیه در انسان به‌کار می‌رود و معمولاً یک صدم تا یک دهم دوز بی‌خطر در حیوانات می‌باشد.

تشخیص محدودیت‌های آزمایش قبل از کاربرد بالینی مهم است که شامل موارد زیر باشد:

۱. آزمون سمیت وقت‌گیر و هزینه‌بر است. برای جمع‌آوری و تحلیل اطلاعات مربوط به سمیت قبل از آنکه دارو برای آزمون در انسان آماده شود، ۶-۲ سال زمان لازم است.

۲. تعداد زیادی حیوانات آزمایشگاهی برای به دست آوردن اطلاعات پیش‌بالینی معتبر، مورد نیاز می‌باشد. دانشمندان عمدتاً این مسأله را مدنظر دارند و پیشرفت‌هایی برای کاهش تعداد حیوانات مورد نیاز در عین دستیابی به اطلاعات معتبر، صورت گرفته است. کشت سلولی و بافتی با روش‌های آزمایشگاهی و نمونه‌سازی کامپیوتری، کاربرد روزافزونی یافته‌اند اما ارزش پیشگویی آنها هنوز محدود

1- Lead compound
2- No- effect dose
3- Minimum lethal dose
4- Median lethal dose

جدول ۴-۱ آزمون‌های ایمنی دارو

| نوع آزمون | رویکرد و اهداف |
| --- | --- |
| سمیت حاد | اغلب دو گونه، دو روش. تعیین دوز بی‌اثر و حداکثر دوز مورد تحمل. در بعضی موارد، تعیین دوز حادی که تقریباً در ۵۰ درصد حیوانات کشنده است. |
| سمیت تحت حاد و / تحت مزمن | سه دوز، دو گونه. قبل از کارآزمایی بالینی، ۲ هفته تا ۳ ماه ارزیابی ضروری است. هر قدر دوره کاربرد بالینی مورد انتظار طولانی‌تر باشد، ارزیابی تحت حاد طولانی‌تر است. تعیین بیوشیمی و اثرات فیزیولوژیک. |
| سمیت مزمن | گونه‌های جوندگان و غیرجوندگان ≤ ۶ ماه. اگر دارو با هدف مصرف انسانی باشد، باید دوره‌های طولانی‌تری صرف شود. اغلب همزمان با کارآزمایی بالینی صورت می‌پذیرد. تعیین اهداف نهائی یکسان مشابه ارزیابی‌های عوارض تحت حاد |
| اثر بر قدرت باروری | دو گونه، اغلب یک جونده و خرگوش. اثرات آزمون بر رفتارهای جفت‌یابی حیوان، تولیدمثل، زایش، دودمان، نقایص مادرزادی، توسعه پس از تولد |
| پتانسیل کارسینوژن | دو سال، دو گونه، در صورتی که قصد استفاده تجویز طولانی‌مدت دارو در انسان وجود داشته باشد، تعیین پاتولوژی کلی و پاتولوژی بافتی |
| پتانسیل جهش‌زایی | ارزیابی اثرات بر پایداری ژنتیکی و جهش‌ها در باکتری (آزمون Ames) یا سلول‌های پستانداران در محیط کشت؛ آزمون کشندگی غالب و Clastogenicity در موش‌ها. |

است. به هر حال، افرادی سعی دارند که با استناد به عقیدهٔ نادرست عدم ضروری‌بودن این بخش از تحقیقات، آزمایش روی حیوانات را متوقف سازند.

۳. تعمیم شاخص درمانی و اطلاعات مربوط به سمیت از حیوانات به انسان، برای بسیاری از سمیت‌ها اما نه همهٔ آنها، ارزش پیشگویی منطقی دارد.

۴. احتمال تشخیص عوارض جانبی نادر به دلایل آماری، اندک می‌باشد.

## ارزیابی در انسان‌ها

کمتر از یک‌سوم داروهایی که در کارآزمایی‌های بالینی تحت آزمون قرار می‌گیرند، به بازار وارد می‌شوند. قوانین ایالتی در آمریکا و ملاحظات اخلاقی، نیازمند آن است که مطالعه داروهای جدید در انسان‌ها در همراهی با دستورالعمل‌های مستحکم، هدایت شود. نتایج معتبر علمی تنها با تأیید قوانین کشوری، ضمانت نمی‌شوند بلکه طرح و اجرای یک کارآزمایی بالینی خوب نیازمند همکاری دانشمندان علوم پایه، فارماکولوژیست‌های بالینی، متخصصان بالینی، متخصصین آمار و دیگران می‌باشد. طراحی دقیق و اجرا براساس مدنظر داشتن سه عامل مخدوش‌کننده اصلی در مطالعات هر دارویی در انسان‌ها، مورد نیاز می‌باشد.

### عوامل مخدوش‌کننده در کارآزمایی‌های بالینی

a. ماهیت متغیر غالب بیماری‌ها

شدت بسیاری از بیماری‌ها، افزایش و کاهش دارد؛ برخی حتی گاهی سرطان به طور خودبخود بهبود می‌یابند. یک طرح تجربی خوب باید ماهیت بیماری را با ارزیابی افراد متعدد در یک دورهٔ زمانی کافی، ارزیابی کند. حفاظت بیشتر در برابر خطاهای تصمیم ناشی از نوسان بیماری با استفاده از یک **طرح متقاطع**[1] که دارای دوره‌های متغیر تجویز داروی مورد آزمون، آماده‌سازی دارونما (Placebo) (کنترل) و درمان استاندارد (کنترل مثبت) در صورت وجود، در هر شرکت کننده می‌باشد، فراهم می‌گردد. این توالی‌ها از نظر سیستماتیک متغیر هستند و لذا زیر گروه‌های گوناگون بیماران هر یک از توالی‌های درمانی ممکن را دریافت می‌کنند.

B. وجود سایر بیماری‌ها و عوامل خطر

بیماری‌ها و عوامل خطر (شامل سبک زندگی افراد) شناخته شده و ناشناخته، ممکن است بر نتایج مطالعه بالینی اثر بگذارند. برای مثال برخی بیماری‌ها، فارماکوکینتیک داروها را تغییر می‌دهند (فصول ۳ و ۵ را ببینید). سایر داروها و برخی غذاها فارماکوکینتیک بسیاری از داروها را تغییر می‌دهند. غلظت‌های خونی یا اجزای بافتی پایش شده به عنوان ابزار بررسی اثر داروی جدید، ممکن است تحت تأثیر سایر بیماری‌ها یا داروها قرار بگیرد. معمولاً تلاش برای دوری از چنین خطری، دربر گیرنده

1- Crossover design

روش متقاطع و انتخاب و قراردهی مناسب بیماران در هر یک از گروه‌های مطالعه است. این امر نیازمند آزمون‌های تشخیصی صحیح، شرح حال‌های پزشکی و دارویی (نظیر استفاده از داروهای تفننی) و کاربرد روش‌های معتبر آماری برای قراردادن تصادفی بیماران در گروه‌های مطالعاتی اختصاصی است. علاقهٔ روزافزون در تحلیل تنوعات ژنتیکی به عنوان بخشی از کارآزمایی که ممکن است بر پاسخدهی بیمار به یک داروی خاص اثرگذار باشد، وجود دارد. نشان داده شده که سن، جنس و حاملگی بر فارماکوکینتیک برخی داروها تأثیر می‌گذارد اما به دلیل محدودیت‌های قانونی و عدم تمایل در مواجهه با خطرات ناشناخته ناشی از آنها، این عوامل به طور کامل مورد مطالعه قرار نگرفته است.

**C. سوگیری شرکت‌کننده و مشاهده‌گر و سایر عوامل**

غالب بیماران به هر مداخله درمانی که توسط اعضای پزشکی علاقمند و مراقب عرضه می‌شود، پاسخ مثبت می‌دهند. تظاهر این پدیده در فرد، **پاسخ دارونما**[1] (مفهوم لاتین، من خوب می‌شوم) است و می‌تواند شامل تغییرات فیزیولوژیک و بیوشیمیایی و نیز تغییراتی در شکایات فرد در مورد بیماری گردد. معمولاً پاسخ دارونما با تجویز یک ماده بی‌اثر که دارای همان ظاهر، بو، قوام و ... مشابه داروی فعال است، اندازه‌گیری می‌شود. قدرت پاسخ بسته به افراد، تفاوت قابل ملاحظه‌ای می‌کند و همچنین ممکن است تحت تأثیر مدت مطالعه قرار گیرد. بایستی مورد توجه قرار داد که در ۳۰ تا ۴۰ درصد افرادی که دارونما دریافت کرده‌اند، نیز پاسخ مثبت بروز می‌کند. اثرات سوء دارونما و سمیت نیز رخ می‌دهند اما معمولاً به صورت فردی و شامل ناراحتی معده، بی‌خوابی، خواب‌آلودگی و غیره هستند.

سوگیری شرکت‌کننده که منجر به کاهش نسبی به پاسخ سنجیده شده، در هنگام درمان فعال می‌شود را می‌توان با یک طرح **یک‌سویه‌کور**[2] به طور کمّی اندازه‌گیری کرد. این مطالعه شامل استفاده از یک دارونما با مشخصاتی که در بالا ذکر شده و در صورت امکان تجویز آن به همان افراد در یک مطالعه متقاطع و یا گروه کنترل متمایز است. سوگیری مشاهده‌گر را می‌توان با مخفی نگه داشتن ماهیت داروی مورد استفاده ــ دارونما یا شکل فعال ــ از شرکت‌کنندگان و اعضای ارزیابی کننده پاسخ‌های شرکت کنندگان، برآورد نمود (مطالعه **دوسوکور**). در این نوع مطالعه، یک گروه سوم، شناسه‌های هر بسته دارویی را نگهداری می‌کند و این شناسه‌ها تا زمان جمع‌آوری همه اطلاعات، فاش نمی‌شوند.

اثرات دارویی که در کارآزمایی‌های بالینی دیده می‌شود به وضوح تحت تأثیر مصرف دارو توسط بیمار در مقادیر و دفعات تجویز است. در آنالیز خونی یک‌سوم بیمارانی که خود اذعان به مصرف دارو داشتند، در مرحله دوم مطالعه‌ای که اخیراً انجام شده، معلوم شد که دارو مصرف نشده است. تأیید پذیرش پروتکل، عنصری اساسی است که باید آن را مدنظر داشت. انواع مختلفی از مطالعات و نتایج که ممکن است از این ارزیابی‌ها حاصل شود در کادر متن عنوان شده است (کادر مطالعات دارویی انواع شواهد را ببینید).

## سازمان غذا و دارو (FDA)[3]

FDA سازمانی که وظیفه سرپرستی فرآیندهای ارزیابی دارو را در ایالات متحده آمریکا و تأیید ورود محصولات دارویی به بازار را بر عهده دارد. جهت اخذ مجوز FDA به منظور ورود دارو به بازار، شرکت یا مؤسسهٔ مبتکر این فرآورده بایستی شواهدی از اثر بخشی و ایمن بودن دارو را به FDA ارائه دهد. در کشورهای خارج از ایالات متحده آمریکا اغلب فرآیند تأثیر دارو شباهت بسیار زیادی به فرآیندهای موجود در آمریکا دارد.

همان‌گونه که از نام آن مشخص است. FDA همچنین مسئولیت بررسی سلامت غذائی را نیز بر عهده دارد که در این مورد با بخش کشاورزی ایالات متحده آمریکا (USDA)[4] همکاری می‌کند. اما چنین مسئولیت مشترک ایجاد پیچیدگی‌های در بررسی پرسش‌های نظیر مصرف داروهای مثل آنتی‌بیوتیک‌ها در غذاهایی با منشأ حیوانی خواهد شد. نوع دیگری از مشکلات هنگامی پدید می‌آیند که بررسی برخی داروهایی که در مکمل‌های غذایی حضور پیدا می‌کنند (نظیر وجود آنالوگ‌های سلیدنافیل در مکمل‌های غذایی انرژی‌زا) با دشواری همراه شود.

مسؤولیت FDA برای وضع قوانین دارویی، از لوایح قانونی اختصاصی برآمده است (جدول ۵-۱). اگر دارویی در آزمون کنترل «ایمنی» یا «تأثیر» کافی برای یک کاربرد اختصاصی نداشته باشد، نمی‌تواند وارد بازار شود.

متأسفانه کلمه «ایمن» معانی مختلفی برای بیمار، پزشک و جامعه دارد. فقدان کامل خطر، ناممکن است اما این حقیقت توسط عامه جمعیت که غالباً تصور می‌کنند هر دارویی که با مجوز FDA عرضه می‌شود؛ عاری از هر نوع «عارضه جانبی» جدی است، درک نمی‌شود. این مفهوم گیج‌کننده، عامل اصلی شکایات قانونی و نارضایتی از داروها و مراقبت پزشکی می‌باشد.

1- Placebo response 2- Single-blind
3- Food and drug administration
4- US Department of Agriculture

## مطالعات داروئی ـ انواع شواهد*

همان‌طور که در این فصل عنوان شد داروها به انواع مختلفی از تست‌های به مدت ۳۰ دقیقه که با آنزیم‌ها و گیرنده‌های جدا شده در لوله‌های آزمایش ارزیابی می‌شوند و تا مشاهدات به مدت چند دهه در جمعیت‌های بیماران مورد ارزیابی قرار می‌گیرند. حاصل و نتایج به دست آمده از چنین مطالعات متفاوت و متنوعی را می‌توان به صورت زیر عنوان کرد.

مطالعات بالینی جهت پاسخ به پرسشی خاص و در عین حال منفرد تحت شرایط کنترل شده آزمایشگاهی طراحی می‌شوند، نمونه این پرسش برای مثال، آیا داروی X می‌تواند آنزیم Y را مهار کند؟ طرح می‌شود. این پرسش بنیادی می‌تواند گسترده‌تر بوده یعنی بدین صورت که آیا داروی X می‌تواند آنزیم Y را مهار کند و رابطه غلظت و پاسخ دارو چیست؟ نیز مطرح می‌شود. چنین مطالعاتی معمولاً قابل گسترش بوده و منجر به کشف یافته‌های قابل اعتمادی در زمینه مکانیسم اثر این داروها می‌شود.

مطالعات ابتدایی در انسان شامل مراحل ۱ تا ۳ می‌باشد. ابتدا یک دارو تأثیر FDA را جهت مصرف در انسان دریافت می‌کند. Case report و Case series در واقع شامل مشاهدات پزشک از اثرات دارو (و یا سایر) درمان‌ها در یک یا تعداد بیشتری از بیماران می‌باشد. این نتایج اغلب فواید و سمیت‌های غیرقابل پیش‌بینی را آشکار می‌سازد اما به طور کلی فرضیه اختصاصی حاکم بر آن را ارزیابی نکرده و علت و اثرات آن را اثبات نمی‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک تحلیلی شامل طراحی مشاهدات جهت ارزیابی خاص است، برای مثال ارزیابی عوارض جانبی قلبی و عروقی ناشی از داروهای تیازولیدین دیون (کاهنده قند خون) از این جمله مطالعات است. مطالعات اپیدمیولوژیک Cohort جمعیت بیماران را به دو گروه تحت مواجهه و گروهی که تحت مواجهه با دارو یا ماده مورد نظر در مطالعه نبودند (کنترل منفی) تقسیم می‌کند و این پرسش که آیا گروه تحت مواجهه میزان بیشتر و یا کمتری از اثرات را بروز می‌دهند، را معلوم می‌سازد. مطالعات اپیدمیولوژیک Case control جمعیتی از بیماران را که اثرات نهایی را نشان می‌دهند مورد ارزیابی قرار داده و این پرسش که آیا این جمعیت تحت مواجهه بوده و یا نبوده را مطرح می‌کند. چنین مطالعات اپیدمیولوژیکی میزان گمانه‌زنی‌ها و احتمالات را افزایش داده اما نمی‌تواند تمام متغیرهای مخدوشگر را کنترل کرده و بنابراین نمی‌تواند علت و اثرات آن را به اثبات برساند.

Meta-analyses جهت افزایش تعداد موارد مطالعه و همچنین افزایش قدرت آماری در نتایج به دست آمده جهت چاپ، ارزیابی‌های سخت و در همین حال گروه‌بندی‌های مشابهی را طراحی می‌کند. اگر چه در meta-analysis تعداد مطالعات افزایش می‌یابد. اما مطالعات فردی همچنان از تنوع روش‌های این مطالعات و نتایج آن رنج می‌برند و لذا meta-analysis نمی‌تواند علت و اثرات را به اثبات برساند.

Large randomized Control trial جهت پاسخ به این پرسش خاص اثرات دارو در نتایج بالینی مطرح شده است، این نوع ارزیابی نمونه‌های کافی از بیماران را به کار برده و به گروه‌های کنترل و تحت درمان تجربی تقسیم کرده و برای بررسی آنها از متدهای تصادفی شدیدی استفاده می‌کند. تصادفی کردن بهترین روش جهت به هم ریختن عوامل مخدوشگر مؤثر بر گروه‌های کنترل و تحت درمان تجربی است. در صورت صحیح انجام دادن، اینگونه مطالعات بسیار قابل اعتماد می‌باشند.

فاکتور بسیار با اهمیت در ارزیابی دارو نیازمند دستیابی به تمام اطلاعات دارویی است. متأسفانه بسیاری از مطالعات بزرگ هیچ وقت منتشر نمی‌شوند زیرا نتایج آن منفی است. برای مثال داروی جدید بهتر از داروی استاندارد نمی‌باشد. این پدیده اطلاعات ازدست رفته به‌طور مبالغه‌آمیزی سودمندی داروی جدید را عرضه می‌کند در حالی که نتایج منفی مخفی مانده و ارائه نشده است.

* اگرچه که FDA به‌طور مستقیم سیستم‌های تجاری داروها در ایالات مختلف را کنترل نمی‌کند اما هر ایالت با توجه به قانون فدرال و ایالتی خود تولید و بازاریابی داروها را کنترل می‌کند.

تاریخچهٔ تنظیم دارو (جدول ۵-۱)، بازتابی از وقایع متعدد مرتبط به سلامت است که تغییرات اصلی در نظر عامه جمعیت را تسریع کرده است. قانون غذا و داروی خالص در سال ۱۹۳۸، قانونی بود که در پاسخ به افشای روش‌های غیربهداشتی و غیراخلاقی در صنعت بسته‌بندی گوشت، مطرح شد. در سال ۱۹۶۲ به دلیل فاجعه ناشی از مصرف داروی تراتوژنیک تالیدومید به تصویب رسید. تالیدومید مثالی از یک داروست که روش‌های ارزیابی دارو را تغییر داد و مصوبات قانونی دارو را مشکل‌تر

جدول ۵-۱ قوانین مهم نظارت بر دارو در USA

| Law | Purpose and effect |
| --- | --- |
| Pure Food and Drug Act of 1906 | Prohibited mislabeling and adulteration of drugs. |
| Opium Exclusion Act of 1909 | Prohibited importation of opium. |
| Amendment (1912) to the Pure Food and Drug Act | Prohibited false or fraudulent advertising claims. |
| Harrison Narcotic Act of 1914 | Established regulations for use of opium, opiates, and cocaine (marijuana added in 1937). |
| Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938 | Required that new drugs be safe as well as pure (but did not require proof of efficacy). Enforcement by FDA. |
| Durham-Humphrey Act of 1952 | Vested in the FDA the power to determine which products could be sold without prescription. |
| Kefauver-Harris Amendments (1962) to the Food, Drug, and Cosmetic Act | Required proof of efficacy as well as safety for new drugs and for drugs released since 1938; established guidelines for reporting of information about adverse reactions, clinical testing, and advertising of new drugs. |
| Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (1970) | Outlined strict controls in the manufacture, distribution, and prescribing of habit-forming drugs; established drug schedules and programs to prevent and treat drug addiction. |
| Orphan Drug Amendment of 1983 | Provided incentives for development of drugs that treat diseases with fewer than 200,000 patients in USA. |
| Drug Price Competition and Patent Restoration Act of 1984 | Abbreviated new drug applications for generic drugs. Required bioequivalence data. Patent life extended by amount of time drug delayed by FDA review process. Cannot exceed 5 extra years or extend to more than 14 years post-NDA approval. |
| Prescription Drug User Fee Act (1992, reauthorized 2007, 2012) | Manufacturers pay user fees for certain new drug applications. "Breakthrough" products may receive special category approval after expanded phase 1 trials (2012). |
| Dietary Supplement Health and Education Act (1994) | Established standards with respect to dietary supplements but prohibited full FDA review of supplements and botanicals as drugs. Required the establishment of specific ingredient and nutrition information labeling that defines dietary supplements and classifies them as part of the food supply but allows unregulated advertising. |
| Bioterrorism Act of 2002 | Enhanced controls on dangerous biologic agents and toxins. Seeks to protect safety of food, water, and drug supply. |
| Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 | Granted FDA greater authority over drug marketing, labeling, and direct-to-consumer advertising; required post-approval studies, established active surveillance systems, made clinical trial operations and results more visible to the public. |
| Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 | Authorized the FDA to establish a program of abbreviated pathways for approval of "biosimilar" biologics (generic versions of monoclonal antibodies, etc). |
| FDA Safety and Innovation Act of 2012 | Renewed FDA authorization for accelerated approval of urgently needed drugs; established new accelerated process, "breakthrough therapy," in addition to "priority review," "accelerated approval," and "fast-track" procedures. |

ساخت. این دارو در سال‌های ۱۹۵۸-۱۹۵۷ در اروپا معرفی شد و طبق آزمون‌های رایج روی حیوانات آزمایشگاهی، به عنوان یک خواب‌آور «غیرسمی» و درمان تهوع صبحگاهی در بارداری، عرضه گشت. در سال ۱۹۶۱، گزارشاتی مبنی بر اینکه تالیدومید مسؤول افزایش شدید بروز فوکوملیا[1] (که عارضه نادر مادرزادی بوده و با کوتاهی یا فقدان کامل اندام‌ها همراه است)، می‌باشد، منتشر شد. مطالعات همه‌گیرشناسی، شواهد قوی برای ارتباط این نقص با مصرف تالیدومید توسط مادران در سه ماهه اول بارداری مطرح کردند و دارو از سراسر جهان جمع‌آوری شد. تخمین زده می‌شود که ۱۰۰۰۰ کودک با نواقص مادرزادی در نتیجه مواجهه مادرانشان با این دارو به دنیا آمدند. این تراژدی به نیاز برای آزمون‌های همه‌جانبه‌تر داروهای جدیدتر از نظر اثرات جهش‌زا انجامید و نقش مهمی در تصویب تبصره Kefauver-Harris در سال ۱۹۶۲ حتی با اینکه مصرف دارو در آمریکا به تصویب نرسیده بود، ایفا کرد. علی‌رغم سمیت فاجعه‌بار تالیدومید برای جنین و اثرات آن در بارداری، این دارو برای انسان بجز در دوران جنینی، دارویی بی‌خطر می‌باشد. جدی‌ترین خطرات سمیت در صورت درک، قابل پیشگیری یا درمان هستند و تالیدومید نیز علی‌رغم سمیت آن، توسط FDA برای کاربرد محدود در عامل قوی تنظیم‌کننده ایمنی و درمان اشکال خاصی از جذام، مجوز مصرف دارد.

## کارآزمایی بالینی: IND و NDA

هنگامی که دارویی آماده مطالعه در انسان‌هاست، باید **درخواست اجازه تحقیق بر داروی جدید** (IND) توسط FDA تکمیل شود (شکل ۶-۱). IND شامل موارد ذیل است: (۱) اطلاعاتی در مورد ترکیب و منبع دارو، (۲) اطلاعات شیمیایی و

1- Phocomelia

ساخت دارو، (۳) همه داده‌های مطالعات حیوانی، (۴) پیش‌نویس برنامه‌های بالینی و کارآزمایی‌های بالینی، (۵) نام و رتبه علمی پزشکان هدایت‌کننده کارآزمایی بالینی و (۶) تکمیل اطلاعات کلیدی مربوط به مطالعهٔ دارو در انسان که برای محققان و هیأت بازبینی آنها در دسترس باشد.

برای آزمون بالینی جمع‌آوری و تحلیل همه اطلاعاتِ مورد نیاز، غالباً زمان ۶-۴ سال لازم است. آزمون در انسان‌ها پس از تکمیل مطالعات کافی روی سمیت حاد و تحت حاد در حیوانات آزمایشگاهی، آغاز می‌شود. آزمون ایمنی بلندمدت در حیوانات شامل مطالعات سرطان‌زایی است که معمولاً به همراه کارآزمایی‌های بالینی صورت می‌گیرد. در هر یک از سه مرحلهٔ رسمی کارآزمایی بالینی، داوطلبان یا بیماران باید از وضعیت تحقیقاتی دارو و خطرات مکمل آگاه باشند و به آنها اجازه ترک یا رضایت از شرکت در مطالعه و دریافت دارو، داده شود. علاوه بر تأیید سازمان حامی و FDA، یک هیأت بازبینی حقوقی (IRB) در جایی که کارآزمایی بالینی دارو روی انسان انجام می‌شود، باید برنامهٔ علمی و اخلاقی آزمون در انسان را بازبینی و تأیید کند.

در **مرحلهٔ ۱** اثرات دارو به عنوان تابعی از مقدار مصرف در تعداد کمتری از افراد (۱۰۰-۲۰ نفر) داوطلب سالم بررسی می‌شود. با اینکه یک هدف، یافتن حداکثر مقدار مصرف قابل تحمل است اما مطالعه برای پیشگیری از سمیت جدی طراحی می‌شود. اگر **انتظار می‌رود** که دارو سمیت قابل توجهی مثلاً در موارد ایدز و سرطان، داشته باشد، از داوطلبان بیمار بجای داوطلبان سالم در این مرحله استفاده خواهد شد. کارآزمایی‌های مرحلهٔ ۱ برای تعیین محدودیت احتمالی طیف مقدار مصرف بالینی ترتیب داده می‌شوند. این کارآزمایی‌ها ممکن است غیرکور یا باز باشند بدین معنی که هم محقق و هم شرکت کنندگان از آنچه مصرف می‌شود، آگاهند. همچنین ممکن است مطالعه کور و با کنترل دارونما همراه باشد. انتخاب روش مطالعه بستگی به دارو، بیماری، اهداف محققان و ملاحظات اخلاقی دارد. بسیاری از سمیت‌های پیش‌بینی شده در این مرحله مشخص می‌شوند. بررسی فارماکوکینتیک جذب، نیمه عمر و متابولیسم نیز غالباً انجام می‌پذیرد. مطالعات مرحله I معمولاً در مراکز تحقیقاتی و توسط فارماکولوژیست‌های بالینی آموزش دیده صورت می‌گیرد.

در **مرحله ۲**، دارو در بیماران دچار بیماری مورد نظر و به منظور تعیین میزان اثر تحت مطالعه قرار می‌گیرد و مقدار مصرف در هر کارآزمایی بررسی می‌شود. تعداد متوسطی از بیماران (۲۰۰-۱۰۰ نفر) به دقت بررسی می‌شوند. ممکن است از روش یک سوکور و یا استفاده از یک دارونمای بی‌اثر و نیز یک داروی فعال که اثر آن ثابت شده است (کنترل مثبت) به همراه عامل مورد تحقیق، بهره گرفته شود. معمولاً کارآزمایی‌های مرحله ۲، در مراکز بالینی تخصصی (مثلاً بیمارستان‌های دانشگاهی) انجام می‌شوند. طیف وسیع‌تری از سمیت‌ها، در این مرحله مشخص می‌شوند. کارآزمایی‌های مرحله ۲ از بالاترین میزان شکست‌های دارویی برخوردارند و تنها ۲۵٪ داروهای جدید وارد مرحله ۳ می‌شوند.

در **مرحله ۳** دارو روی تعداد بیشتری از بیماران مبتلا به بیماری مورد نظر ـ معمولاً هزاران بیمار ـ امتحان می‌شود تا ایمنی و تأثیر آن اثبات و تأیید شود. با استفاده از اطلاعات مراحل ۱ و ۲، کارآزمایی‌های مرحله ۳ طوری طراحی می‌شوند که اشتباهات ناشی از اثرات دارونما، سیر متغیر بیماری و... به حداقل برسند. بنابراین روش‌های دوسوکور و متقاطع به وفور مورد استفاده قرار می‌گیرند. کارآزمایی‌های مرحله ۳، معمولاً به روش مشابه آنچه در آینده برای دارو بکار گرفته می‌شود، طراحی می‌شوند. طراحی مطالعات مرحله ۳، مشکل و معمولاً هزینه‌بر است و چراکه تعداد زیادی از بیماران در آن شرکت داده می‌شوند و حجم اطلاعات جمع‌آوری و تحلیل شده، زیاد است. دارو با همان فرمولاسیونی که قرار است وارد بازار شود، به فروش می‌رسد. محققین معمولاً جزء متخصصین بیماری در حال درمان و بررسی هستند. اثرات سمی خاص، به ویژه آنهایی که ناشی از فرآیندهای ایمونولوژیک هستند، ابتدا در مرحله ۳ نمود پیدا می‌کنند.

اگر نتایج مرحله ۳، طبق انتظار باشد، درخواست برای اجازه واردکردن داروی جدید به بازار تنظیم می‌شود. تأیید بازار نیازمند تسلیم **تقاضانامه داروی جدید (NDA)** (یا در موارد بیولوژیک، تقاضانامه مجوز بیولوژیک [BLA]) به FDA می‌باشد. تقاضانامه حاوی چند صد گزارش کامل از همه اطلاعات پیش‌بالینی و بالینی مبنی بر تحت نظارت بودن داروست. تعداد افرادی که تحت حمایت NDA مورد مطالعه قرار می‌گیرند، رو به افزایش بوده و تقریباً بیش از ۵۰۰۰ بیمار برای یک داروی جدید با ساختاری نوین (ساختار مولکولی جدید) است. مدت بازبینی FDA که به تأیید (یا رد) NDA می‌انجامد، از چند ماه تا چند سال متغیر است. در صورت تشدید و بدتر شدن مشکل برای مثال یک سمیت غیرقابل انتظار و جدی، مطالعات بیشتری را می‌توان جهت تأیید طراحی نمود.

در مواردی که نیاز فوری به دارو وجود دارد (مثلاً شیمی‌درمانی سرطان) با فرآیند آزمون پیش‌بالینی و بالینی و بازبینی FDA تسریع می‌شود. برای بیماری‌های شدید، ممکن

است FDA اجازه فروش وسیع اما کنترل شده دارو را قبل از تکمیل مطالعات مرحله ۳، صادر کند. در موارد بیماری‌های تهدیدکننده حیات، فروش کنترل شده حتی قبل از تکمیل مرحله ۲، صورت می‌گیرد. بررسی سریع، اولویت مجوزدهی و تسریع در امر مجوزدهی از برنامه‌های FDA جهت تسریع ورود داروی جدید به بازار می‌باشد. در سال ۲۰۱۲ یک گزینه اضافی خاص برای محصولات ویژه (برای مثال برای درمان سیستیک فیبروز جهت محدودکردن بازار پس از گسترش فاز I بالینی به تأیید رسید (جدول ۵-۱). تقریباً ۵۰٪ داروهایی که در مرحله ۳ وارد می‌شوند، تحت فروش کنترل شده در می‌آیند. چنین صدور مجوزهایی به صورت تسریع شده نیاز به مانیتور کردن اثربخشی و سمیت حاصل از دارو و گزارش آن به FDA را الزامی می‌سازد. متأسفانه قدرت FDA در انجام این نوع مانیتورینگ همیشه کافی نیست.

هنگامی که دارو وارد بازار فروش شد، **مرحلهٔ ۴** آغاز می‌شود. این مرحله شامل پایش ایمنی داروی جدید تحت شرایط واقعی مصرف در تعداد زیادی از بیماران است. اهمیت گزارش دقیق و کامل سمیت توسط پزشکان پس از فروش، از آنجا معلوم می‌شود که بسیاری از اثرات مهم ناشی از دارو، بروزی در حد ۱ مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر یا کمتر دارند و برخی از عوارض جانبی ممکن است پس از مصرف طولانی‌مدت کشف شوند. حجم نمونهٔ مورد نیاز برای مشخص نمودن وقایع ناشی از دارو یا سمیت‌ها، در موارد نادر، خیلی زیاد است. برای مثال، چند صد هزار بیماری برای مشاهده یک عارضه با بروز متوسط یک مورد در هر ۱۰۰۰۰ نفر، لازم می‌باشد. بنابراین اثرات دارویی با بروز اندک عموماً تا قبل از مرحله ۴ کشف نمی‌شوند و این موضوع هیچ ارتباطی به دقت انجام مطالعات ندارد. مرحله ۴ هیچ مدت ثابتی ندارد. همان‌طوری که عنوان شد در داروهایی که به سرعت مجوز می‌گیرند مانیتورینگ مرحله ۴ اغلب کامل صورت نمی‌پذیرد.

زمان بین پرکردن یک تقاضانامه تا تأیید فروش یک داروی جدید ۵ سال و یا به طور قابل توجهی بیشتر است. از آنجا که مدت اعتبار یک تقاضانامه دارویی در ایالات متحده ۲۰ سال می‌باشد، دارنده آن (که معمولاً یک کارخانه داروسازی است)، امتیاز منحصر به فردی برای فروش محصول در زمان محدود پس از تأیید NDA دارد. از آنجا که فرآیند بازبینی FDA طولانی است، زمانی که صرف بازبینی می‌شود، گاهی به مدت امتیاز افزوده می‌شود. با این حال این مدت (تا حد ۵ سال) نمی‌تواند مدت کلی امتیاز را بیش از ۱۴ سال از زمان پذیرش NDA، بیفزاید. در سال ۲۰۱۰، مدت متوسط اعتبار جهت کارخانه‌های بزرگ داروسازی، ۱۲ سال بوده است. پس از انقضای این مدت، هر کارخانه‌ای می‌تواند دارو را تولید و یک ANDA (مختصر شده NDA) ثبت کند و طبق نیاز بازار و تحت تأیید FDA دارو را به صورت محصول **ژنریک** و بدون پرداخت حق امتیاز به صاحب اصلی، به فروش برساند. در حال حاضر نیمی از نسخ در ایالات متحده شامل داروهای ژنریک هستند. حتی داروهایی که اساس بیوتکنولوژیک دارند (نظیر آنتی‌بادی‌ها و پروتئین‌ها) تحت طرح‌ریزی ژنریک قرار گرفته‌اند و این موضوع نگرانی‌هایی را در مورد تنظیم و قوانین آنها، رقم زده است.

**نام تجاری** دارو در واقع نام انحصاری سازنده آن است و معمولاً ثبت شده است؛ این نام ثبت شده از نظر قانونی تا زمانی که از دارو استفاده می‌شود، حفظ می‌گردد. یک محصول مشابه ژنریک تا زمانی که مجوز اختصاصی دریافت نکند، نمی‌تواند تحت نام تجاری فروخته شود و غالباً باید با نام رسمی (ژنریک) به فروش برسد. نسخه‌نویسی ژنریک در فصل ۶۵ شرح داده شده است.

## تضاد منافع

چندین عامل مؤثر در پیشرفت ساخت و ورود داروها به بازار، سبب تضاد منافع می‌شود. به کارگیری بودجه‌های شرکت‌های داروسازی جهت حمایت از FDA احتمال بروز و وقوع تضاد منافع در FDA را افزایش می‌دهد. حامیان این خط مشی معتقدند که وابستگی طولانی مدت به بودجه‌های دولتی تغییرات (پیشرفت‌های) کمی را به همراه دارند. یکی از علل دیگر تضاد منافع وابستگی FDA به گروه کارشناسانی است که به صورت کمیته‌های بالینی و علمی در آمده و توصیه‌هایی را جهت تأثیر و یا رد دارویی خاص به نهادهای دولتی ارائه می‌کنند. این متخصصان و کارشناسان همواره بودجه‌هایی را از شرکت‌های خاص تولید کننده دارو دریافت می‌کنند. نیاز به وجود اطلاعات سودمند جهت تأثیر و صدور مجوز برای داروی جدید سبب انجام مراحل ۲ و مراحل ۳ می‌شود که در آن اثربخشی داروی جدید به جای مقایسه با داروهای مؤثرتری تنها با دارونما مقایسه می‌شود. در نتیجه داده‌هایی که در خصوص کارایی و سمیت یک داروی جدید نسبت به داروی مؤثر شناخته شده بدست می‌آید، تا زمانی که داروی جدید وارد بازار نشود ممکن است در دسترس نباشد.

شرکت‌های داروسازی که داروی جدیدی را می‌سازند، ممکن است هزینه هایی را به پزشکان پرداخت کنند تا داروهای جدیدتر را به جای قدیمی‌ترها بکار بگیرند. حامیان شرکت داروسازی پس

از اخذ مجوز دارو به بازار مطالعات بالینی کم و کوچکی را انجام می‌دهند و تنها به انتشار نتایج مطلوب کمک می‌کنند اما انتشار نتایج نامطلوب (در موارد دارو) را به تأخیر می‌اندازند. نیاز پزشکان به آموزش‌های درمانی مستمر جهت حفظ مدرک پزشکی صاحبان صنایع را به حمایت مالی دوره‌ها و کنفرانس‌ها تشویق می‌کند. تشخیص چنین تضادهای منافعی سبب می‌شود تا سازمان‌ها و مراکز بالینی حمایت مالی چنین کنفرانس‌هایی را نپذیرند. در نهایت ارزیابی نمونه‌هایی از داروهای جدید برای پزشکان هم اثرات مثبت و هم اثرات منفی دارد. این نمونه‌ها به پزشکان اجازه می‌دهد تا داروها را بدون صرف هزینه برای بیماران، مورد ارزیابی قرار دهند. از سوی دیگر داروهای جدید معمولاً گران‌تر از داروهای قدیمی‌تر بوده و هنگامی که نمونه رایگان آن در دسترس نباشد، بیماران (و یا متصدی بیمه) بایستی جهت پرداخت هزینه‌های درمان متحمل هزینه‌های بیشتری نسبت به داروی قدیمی‌تر، ارزان‌تر (و در عین حال با اثرات برابر داروی جدید) شوند. در نهایت هنگامی که Patent داروی جدید در حال انقضاء باشد. شرکت داروسازی صاحب امتیاز ممکن است جهت گسترش بازاریابی و انحصاری کردن آن به شرکت‌های تولید کننده ژنریک مبلغی پرداخت می‌کنند تا نسخه ژنریک از این دارو ساخته نشود (pay to delay).

## واکنش‌های جانبی دارویی

یک واکنش و یا رخداد جانبی به دارو (ADE)، پاسخی مضر یا ناخواسته است. واکنش‌های جانبی دارویی چهارمین علت مرگ بوده و بعد از بیماری‌های ریوی، ایدز، تصادفات و مرگ و میر ناشی از وسایل نقلیه است. طبق برآورد FDA، ۳۰۰۰۰۰ مورد واکنش جانبی دارویی قابل پیشگیری در بیمارستان‌ها رخ می‌دهد که بسیاری از آنها حاصل اطلاعات گیج‌کننده پزشکی و یا عدم اطلاع نسبت به آنها (برای مثال عدم توجه به ناسازگاری‌های دارویی) است. برخی از واکنش‌های جانبی نظیر مصرف بیش از حد، اثرات شدید و تداخلات دارویی ممکن است در هر فردی رخ بدهد. واکنش‌های جانبی تنها در بیماران مستعد رخ می‌دهد و شامل عدم تحمل، ایدیوسنکرازی (غالباً منشأ ژنتیکی دارد) و حساسیت (معمولاً با واسطهٔ ایمنی است) می‌باشد. در مرحله مطالعات IND و قبل از تأیید FDA، همه عوارض جانبی (جدی، تهدیدکننده حیات، ناتوان‌کننده، دارای ارتباط منطقی به دارو یا ناخواسته) باید گزارش شوند. پس از تأیید فروش یک دارو توسط FDA، نظارت، ارزیابی و گزارش باید برای هر عارضه جانبی در بیماران که مرتبط به کاربرد دارو نظیر مصرف بیش از حد، حوادث، شکست عملکرد مورد نظر، وقایع ناشی از ترک دارو عواقب ناخواسته ثبت نشده در برچسب دارویی است، صورت گیرد. وقایعی که هم جدی و هم ناخواسته هستند، باید در مدت ۱۵ روز به FDA گزارش شوند. توانایی پیش‌بینی و پیشگیری از واکنش‌های جانبی دارویی و بهینه نمودن شاخص‌های درمانی دارو، تحت توجه روزافزون فارماکوژنتیک و پزشکی فردی قرار گرفته‌اند. امید است تا استفاده از پزشکی الکترونیک بخشی از این خطرات را کاهش دهد (فصل ۶۵ را ببینید).

## داروهای یتیم و درمان بیماری‌های نادر

داروهای مورد استفاده در بیماری‌های خاص که داروهای یتیم[1] (خاص) نیز نامیده می‌شوند، در تحقیق، گسترش و فروش مشکل دارند. ایمنی و اثربخشی آن در جمعیت کوچک باید تأیید شود اما تعیین دوز مرحله پیچیده‌ای است. علاوه بر این، چون به تحقیقات پایه در پاتوفیزیولوژی و مکانیسم بیماری‌های نادر کمتر توجه شده است و سرمایه‌گذاری چندانی در دانشگاه و صنعت بر روی آنها انجام نمی‌گیرد. بنابراین نمونه‌های مناسب برای تحقیق بر روی اثر داروها در این موارد نسبتاً کم است. ضمناً زمانی که گروه هدف نسبتاً کوچک باشد، هزینه‌های کشف یک داروی جدید به‌طور قابل‌توجهی بر روی تصمیمات و اولویت‌ها تأثیر می‌گذارد. سرمایه‌گذاری‌های بشردوستانه‌ای از سوی مؤسساتی غیرانتفاعی چون مؤسسه سیستیک فیبروزیس، انجمن هانتینگتون آمریکا و مؤسسه Gate، صورت پذیرفته است.

به موجب قانون داروهای خاص در سال ۱۹۸۳ انگیزه تحقیق بر روی داروهایی که در درمان بیماری‌های نادر و یا شرایط خاص با تعریف زیر ایجاد شد. هر بیماری یا شرایطی که (a) کمتر از ۲۰۰۰۰۰ نفر در آمریکا به آن مبتلا باشد (b) بیش از ۲۰۰۰۰۰ نفر در آمریکا به آن مبتلا باشند اما هیچ‌گونه تضمینی منطقی در بازگشت هزینه‌های مربوط به ساخت داروهای مربوط به این افراد وجود نداشته باشد. از سال ۱۹۸۳، FDA، مجوز فروش بیش از ۳۰۰ داروهای خاص را برای درمان بیش از ۸۲ بیماری نادر صادر کرده است.

## ■ منابع اطلاعات

دانشجویانی که خواهان دانستن مطالبی در فارماکولوژی عملی هستند می‌توانند به *Pharmacology: Examination and Board*

1- Orphan

*Review* کاتزونگ و ترور[1] و ماسترز مراجعه کنند. این کتاب بیش از ۱۰۰۰ سؤال با فرمت مشابه USMLE مهیا کرده است. راهنما جهت مطالعه کوتاه، کتاب *USMLE Road Map: Pharmacology* نوشته کاتزونگ و ترور می‌باشد که حاوی بسیاری از جداول و اشکال به یادماندنی و تصاویر بالینی مشابه با آنچه در USMLE وجود دارد، می‌باشد.

منابع موجود در آخر هر فصل این کتاب به گونه‌ای انتخاب شده که گردآوری‌ها یا مقالات کلاسیک مربوط به اطلاعات ویژه همان فصل را مهیا می‌سازد. سؤالات جزئی‌تر مرتبط با تحقیقات پایه یا بالینی با رجوع به مجلاتی که فارماکولوژی عمومی و تخصص‌های بالینی را در بر دارند بهترین جواب را خواهند گرفت. برای دانشجو و پزشک، سه مجله دوره‌ای می‌تواند پیشنهاد شود که منابع مفید اطلاعات معمولی درباره داروها را شامل می‌شوند: *The New England Journal of Medicine* که داروهای اصلی مرتبط با تحقیقات بالینی را به صورت مجموعه‌های دوره‌ای از موضوعات فارماکولوژی چاپ می‌کند؛ *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* که مجموعه‌ای از درمان‌های جدید و قدیم را چاپ می‌کند و *Drugs* که مجموعه‌های وسیعی از داروها و گروه‌های دارویی را به چاپ می‌رساند. *Prescriber Letters*: یک مقایسه ماهیانه بین داروهای جدید و قدیم است که بسیار مفید بوده و از طریق اینترنت در دسترس است. این اطلاعات در اینترنت و در دو سایت FDA و Cochrane Collaboration در دسترس هستند.

سایر منابع اطلاعاتی، مربوط به ایالات متحده است که می‌توان به آنها نیز توجه نمود. "Package insert" خلاصه‌ای از اطلاعاتی است که سازندگان دارو باید در بسته‌های داروهای تجویز شده، قرار دهند. *Physician's Desk Reference* (PDR) یکی از Package insertهایی است که سالیانه منتشر می‌شود و همراه با مکمل‌هایی ۲ بار در سال منتشر می‌شود، که در کتاب‌فروشی عرضه شده و پزشکان می‌توانند آن را رایگان تهیه نمایند. Package insert شامل شرح ساده‌ای از فارماکولوژی محصول است. در حالی که این بروشور شامل بسیاری اطلاعات عملی نیز می‌باشد و همچنین به خاطر احتمال واکنش‌های ناخواسته دارویی سازندگان هر اثر سمی را ـ هر چند ناچیز باشد ـ گزارش می‌کنند. *Micromedex*، یک وب‌سایت گسترده است که توسط تعاونی Truven مدیریت می‌شود (www.micromedexsolution.com) بنا نهاده شده است. این وب‌سایت حاوی ابزار شخصی جهت محاسبه، دوزاژ داروها و اطلاعاتی از تداخل و عوارض داروها می‌باشد. کتاب مفیدی وجود دارد به نام Drug interaction: Analysis & Management که اطلاعات سمیت و واکنش‌های دارویی را بیان می‌کند. سرانجام، وب سایت اینترنتی FDA http://www.fda.gov، یک وب‌سایت که اطلاعاتی راجع به هشدارهای مربوط به داروهای جدید، را در برداشته و از طریق سایت http://www.fda.gov. قابل دسترسی است. برنامه سلامت دارویی MedWatch، در قالب emailهای رایگان، اطلاعاتی را در مورد هشدارهای دارویی تأمین می‌نمایند که از طریق آدرس زیر می‌توانید از اعضا این مجموعه گردید:

https://service.govdelivery.com/service/user.htm/?code=USFDA

1- Mc Graw-Hill 2005

## پاسخ مطالعه مورد

در این مطالعه مورد، بیمار به صورت وریدی از دوز بالائی از مت‌آمفتامین که یک باز ضعیف است تجویز کرده است. این دارو به طور آزادانه در گلومرول فیلتره شده اما می‌تواند به سرعت از توبول‌های کلیوی بازجذب شود. تجویز آمونیوم کلراید ادرار را اسیدی کرده و بخش زیادی از دارو را به فرم یونیزه و باردار تبدیل می‌کند که این فرم بازجذب ضعیفی از کلیه‌ها داشته و به سرعت دفع می‌شود. نکته‌ای که بایستی توجه کرد این است که به دلیل خطر آسیب‌های کلیوی، بلافاصله پس از مصرف دوزهای بیش از حد مت‌آمفتامین، تمام کارشناسان مجوز تجویز دیورتیک‌ها و دستکاری pH را ندارند (شکل ۶-۱ را ببینید).

فصل



# گیرنده‌های دارویی و فارماکودینامیک

## مطالعه مورد

مرد ۵۱ ساله‌ای با مشکلات تنفسی به کلینیک مراجعه می‌کند. بیمار تب نداشته و شرایط طبیعی دارد اما دچار تاکی‌پنه می‌باشد. با گوش کردن به قفسه‌سینه صداهای ویز منتشر قابل شنود است. تشخیص قبلی پزشکان آسم برونشیال بوده که با تجویز اپی‌نفرین وریدی، تنفس بیمار به مدت چندین دقیقه بهبود پیدا کرده بود. سپس عکسبرداری X-ray از قفسه‌سینه انجام شده و شرح حال بیمار به جز افزایش فشارخون متوسطی که اخیراً با پروپرانولول درمان شده بود، نکته خاصی را بیان نمی‌کرد. پزشک به بیمار توصیه کرد که مصرف پروپرانولول را قطع کرده و از داروی وراپامیل برای درمان فشارخون خود استفاده کند. چرا پزشک مصرف پروپرانولول را منع نمود؟ و چرا مصرف وراپامیل جهت کنترل فشارخون در این بیمار گزینه بهتری است؟

اثرات درمانی و سمی داروها از تداخل آنها با مولکول‌های بدن بیمار حاصل می‌شوند. بیشتر داروها از طریق ارتباط با ماکرومولکول‌های ویژه عمل می‌کنند، بدین صورت که فعالیت‌های بیوشیمیایی یا بیوفیزیکی ماکرومولکول‌ها را تغییر می‌دهند. این ایده بیش از یک قرن است، که در واژه **گیرنده** خلاصه شده و به معنای جزئی از سلول یا بدن موجود زنده است که با یک دارو یا ماده شیمیایی تعامل دارد و زنجیره‌ای از وقایع را آغاز می‌کند که منجر به اثرات قابل مشاهده دارو می‌شود.

گیرنده‌ها جهت بررسی اثرات داروها و مکانیسم عمل آنها (فارماکودینامیک) در کانون توجه محققان قرار گرفته‌اند. مفهوم گیرنده در علومی چون هورمون‌شناسی، ایمنی‌شناسی و بیولوژی مولکولی نیز گسترش یافته و مفاهیم ضروری را از بسیاری جنبه‌های بیولوژیکی توضیح می‌دهد. بسیاری از گیرنده‌های دارویی به تفصیل، جداسازی و شناسایی شده، بنابراین راهی برای فهم کامل اساس مولکولی اثر داروها گشوده شده است.

مفهوم گیرنده، پیامدهای بالینی مهمی جهت توسعه داروها و تصمیم‌های درمانی در بالین داشته است. این پیامدها، پایه و اساس درک مصارف بالینی داروها را در تمام فصل‌های این کتاب فراهم می‌کنند. این مفاهیم می‌توانند به اختصار به صورت زیر خلاصه شوند:

۱. **گیرنده‌ها به طور عمده ارتباطات کمّی بین دوز یا غلظت دارو و اثرات فارماکولوژیکی آن را تعیین می‌کنند.** تمایل گیرنده برای اتصال به یک دارو، تعیین‌کنندهٔ غلظت مورد نیاز دارو جهت تشکیل و ساخت تعداد قابل‌توجهی از کمپلکس‌های دارو ـ گیرنده می‌باشد و همچنین تعداد گیرنده‌ها نیز می‌تواند حداکثر اثر دارو را محدود کند.

۲. **گیرنده‌ها مسئول انتخابی‌بودن اثر دارو هستند.** اندازهٔ مولکول، شکل و بار الکتریکی دارو تعیین‌کننده آن است که با چه تمایلی به گیرنده‌ای خاص که در بین جایگاه‌های اتصال مختلف شیمیایی سلول، بافت یا کل بدن بیمار قرار گرفته است، متصل شود. براین‌اساس، تغییرات ساختمان شیمیایی یک دارو می‌تواند به‌طور شگفت‌انگیزی تمایل داروی جدید را برای انواع مختلف گیرنده‌ها افزایش یا کاهش دهد و درنتیجه باعث تغییراتی در اثرات درمانی و سمی دارو گردد.

**۳. گیرنده‌ها واسطه عملکرد آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های فارماکولوژیکی هستند.** بعضی داروها و بسیاری از لیگاندهای طبیعی (همچون هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی) تحت عنوان **آگونیست**، عملکرد ماکرومولکول‌های گیرنده را تنظیم می‌کنند. به این معنا که گیرنده را فعال می‌کنند تا به عنوان نتیجهٔ مستقیم این اتصال، پیام‌رسانی کنند. برخی از آگونیست‌ها یک نوع گیرنده منفرد را فعال می‌کنند، تا موجب تولید عملکردهای بیولوژیکی مربوطه گردند، در حالی که بعضی دیگر، به طور انتخابی عملکرد گیرنده‌ای خاص را بیش از دیگری پیش می‌برند.

بعضی دیگر از داروها به عنوان **آنتاگونیست‌**های فارماکولوژیک عمل می‌کنند. به این معنا که آنها، به گیرنده‌ها متصل می‌شوند ولی تولید پیام خاصی را فعال نمی‌کنند. بدین ترتیب آنها با توانایی یک آگونیست، برای فعال‌کردن گیرنده تداخل می‌کنند. اثر یک آنتاگونیست "خالص"[۱] بر روی یک سلول یا یک بیمار، بستگی کامل به قدرت آن در پیشگیری از اتصال مولکول‌های آگونیست و جلوگیری از اعمال بیولوژیکی آنها دارد. دیگر آنتاگونیست‌ها علاوه بر جلوگیری از اتصال آگونیست، **فعالیت پیام‌رسانی پایه (اساسی)** گیرنده‌ها را متوقف می‌کنند. در طب بالینی برخی از مفیدترین داروها، آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک هستند.

## ماهیت ماکرومولکولی گیرنده‌های دارو

بیشتر گیرنده‌های مورد نظر و با اهمیت از لحاظ بالینی پروتئین‌هایی هستند که به نظر می‌رسد به خاطر ساختمان پلی‌پپتیدی خود، هم تنوع و هم اختصاصی‌بودن (براساس شکل و بار الکتریکی) مورد نیاز را تأمین می‌کنند. گیرنده‌ها از نظر ساختمانی فوق‌العاده متنوع هستند و این موضوع از راه‌های زیادی قابل شناسایی می‌باشد. سابقاً از اتصال دارو جهت شناسایی یا خالص‌سازی گیرنده‌ها از عصاره‌های بافتی استفاده می‌شد، بدین ترتیب گیرنده‌ها پس از اتصال دارو به آنها شناسایی می‌شوند. پیشرفت‌های بیولوژی مولکولی و تعیین توالی ژنوم روند مذکور را معکوس گردانده است. امروزه گیرنده‌ها از طریق پیش‌بینی ساختمانی یا شباهت‌یابی توالی آنها در مقایسه با سایر گیرنده‌های شناخته شده و داروهای که به آنها متصل می‌شوند، کشف شده و در ادامه با استفاده از روش‌های غربالگری شیمیایی مورد شناسایی قرار می‌گیرند. با این روش‌ها، بسیاری از داروها انواع متنوع‌تری از گیرنده‌ها نسبت به آنچه سابقاً پیش‌بینی می‌شد، شناسایی گردیده است. همچنین تعدادی از **گیرنده‌های "یتیم"**[۲] که به علت ناشناخته‌بودن لیگاندهایشان، چنین نام‌گذاری شده‌اند، به عنوان هدف‌های مفیدی برای گسترش داروهای جدید، مورد شناسایی قرار گرفته‌اند.

**پروتئین‌های تنظیمی** گیرنده‌های دارویی هستند که به طور کامل شناسایی شده‌اند و واسطه اعمال پیام‌های شیمیایی اندوژن همچون میانجی‌های عصبی، اوتاکوئیدها و هورمون‌ها می‌باشند. این دسته از گیرنده‌ها واسطه اثرات تعدادی از مفیدترین داروها، از لحاظ درمانی هستند. ساختمان‌های مولکولی و مکانیسم‌های بیوشیمیایی این گیرنده‌های تنظیمی، در بخش دیگری با عنوان مکانیسم‌های پیام‌رسانی و عمل داروها توصیف شده است.

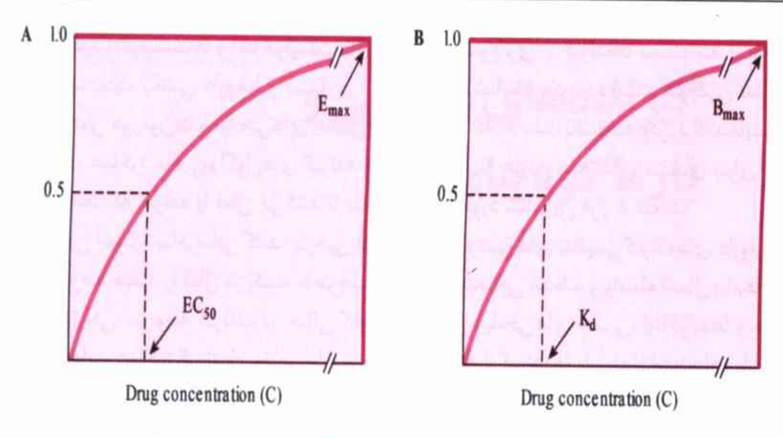
دسته دیگری از پروتئین‌ها که به عنوان گیرنده‌های دارویی شناخته شده‌اند شامل **آنزیم‌ها**[۳]، که ممکن است از طریق اتصال به یک دارو (همچون دی‌هیدروفولات ردوکتاز که گیرنده‌ای برای داروی ضد سرطان متوترکسات می‌باشد) مهار شوند؛ (یا به صورت غیرمعمول‌تری فعال شوند)، **پروتئین‌های انتقالی**[۴] (همچون $Na^+/K^+$-ATPase، گیرنده غشایی برای گلیکوزیدهای دیژیتالی فعال‌کننده قلب) و **پروتئین‌های ساختمانی**[۵] (همچون توبولین به عنوان گیرنده‌ای برای کلشی‌سین، که یک داروی ضدالتهابی است) می‌باشند.

این فصل، سه جنبه از عملکرد گیرنده ـ دارو را مد نظر قرار داده است، که برحسب درجهٔ افزایش پیچیدگی ارائه شده‌اند: ۱) گیرنده‌ها به عنوان تعیین‌کننده ارتباط کمی بین غلظت دارو وپاسخ فارماکولوژیکی ۲) گیرنده‌ها به عنوان پروتئین تنظیمی و اجزای مکانیسم پیام‌رسانی شیمیایی که هدف مورد نظر داروهای مهم را تامین می‌کند و ۳) گیرنده به عنوان تعیین‌کننده کلیدی اثرات درمانی و سمی داروها در بیماران.

## ارتباط بین غلظت دارو و پاسخ

ارتباط بین دوز یک دارو و پاسخ مشاهده شدهٔ بالینی می‌تواند پیچیده باشد. در سیستم‌های in vitro که به دقت کنترل شده هستند، رابطه بین غلظت یک دارو و اثر آن، اغلب ساده است و می‌تواند با تفسیرهای ریاضی توجیه شود. این ارتباط ایده‌آل تحت تأثیر روابط پیچیده‌تر بین دوز و اثر دارو قرار می‌گیرد که در هنگام تجویز دارو به بیماران روی می‌دهد.

1- Pure
2- Orphan
3- Enzymes
4- Transporter proteins
5- Structural proteins




**شکل ۱-۲.** ارتباط بین غلظت و اثر دارویی **(A)** یا داروی متصل شده به گیرنده **(B)**. غلظت دارویی که در آن اثر یا اشغال گیرنده نصف حداکثر است به ترتیب $EC_{50}$ و $K_d$ نامیده می‌شود.

## نمودارهای غلظت ـ اثر دارو و اتصال آگونیست‌ها به گیرنده

در نمونه‌های حیوانی سالم یا بیمار، پاسخ به دوزهای پایین یک دارو معمولاً به صورت متناسب با دوز به طور مستقیم افزایش می‌یابد. با افزایش بیشتر دوز، از سرعت افزایش پاسخ، کاسته می‌شود. نهایتاً، دوزها می‌توانند به حدی برسند که در آن هیچ افزایشی در پاسخ صورت نگیرد. در سیستم‌های ایده‌آل یا in vitro، ارتباط بین غلظت دارو و اثر به وسیله یک نمودار هذلولی[1] (شکل ۱A-۲) و براساس فرمول زیر بیان می‌شود:

$$E = \frac{E_{max} \times C}{C + EC_{50}}$$

در این فرمول E اثر مشاهده شده در غلظت C، $E_{max}$ حداکثر پاسخ ناشی از دارو و $EC_{50}$ غلظت دارویی است که ۵۰٪ حداکثر اثر را تولید می‌کند.

این منحنی هذلولی شبیه قانون بقای جرم است که توصیف‌کنندهٔ ارتباط بین دو مولکول با تمایل معین می‌باشد. این شباهت بیان‌کننده آن است که آگونیست‌های دارویی، در اتصال به مولکول‌های بیولوژیک با یک تمایل اختصاصی عمل می‌کنند. لیگاندهای گیرنده‌ای رادیواکتیو برای اثبات تخمین اشغال‌شدگی، در بسیاری از سیستم‌های دارو ـ گیرنده به کار رفته‌اند. در این سیستم‌ها داروهای متصل به گیرنده‌ها (B) با غلظت داروی آزاد (C) (غیرمتصل) مرتبط است. این رابطه در شکل ۱B-۲ نشان داده شده است و به وسیله یک معادله مشابه توصیف می‌شود:

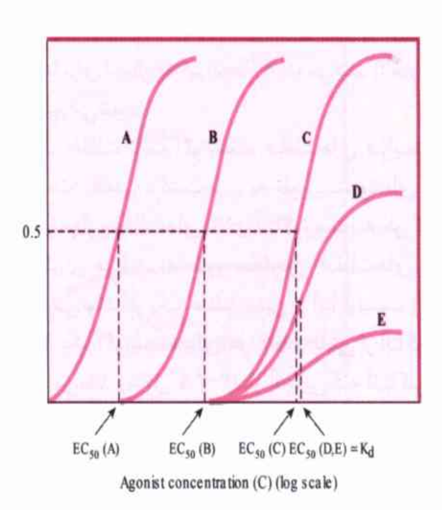
$$B = \frac{B_{max} \times C}{C + k_d}$$

در این فرمول $B_{max}$ نشانگر غلظت کلی جایگاه‌های گیرنده می‌باشد (به معنی جایگاه‌های اتصال به دارو در غلظت‌های بی‌نهایت داروی آزاد) و $k_d$ (ثابت تفکیک تعادل) نمایانگر غلظت داروی آزاد بوده که در آن، نیمی از حداکثر اتصالات صورت می‌گیرد. این ثابت، مشخص‌کنندهٔ تمایل گیرنده‌ها برای اتصال دارو به صورت دوطرفه می‌باشد: اگر $k_d$ پایین باشد، تمایل اتصال بالاست و بالعکس. $EC_{50}$ و $k_d$ می‌توانند مساوی باشند اما همان طور که در پایین بحث شده است، نیازی به این تساوی نیست. داده‌های دوز ـ پاسخ اغلب به صورت نمودار اثر دارو (محور Y) به لگاریتم دوز یا غلظت (محور X) نمایش داده می‌شوند. این عملیات ریاضی، نمودار هذلولی شکل ۱-۲ را به یک نمودار S مانند[2] با یک حالت خطی در میانه نمودار تبدیل می‌کند (مثال: شکل ۲-۲). این حالت، مقیاس محور غلظت را در غلظت‌های پایین گسترش می‌دهد (در جایی که اثر دارو به سرعت تغییر می‌کند) و آن را در غلظت‌های بالا فشرده می‌کند (جایی که اثر دارو به آهستگی تغییر می‌کند)، اما اهمیت بیولوژیک یا فارماکولوژیک قابل توجهی ندارد.

## پیوند گیرنده ـ عامل و گیرنده‌های یدکی[3]

زمانی که گیرنده توسط آگونیست اشغال می‌شود، تغییر ساختاری متعددی در سطح پروتئین گیرنده ایجاد می‌شود که تنها اولین مرحله از مراحل متعددی است که معمولاً برای تولید یک پاسخ فارماکولوژیکی مورد نیاز است. پدیدهٔ هدایت پیام که اشغال

1- Hyperbolic 2- Sigmoid
3- Spare receptors




**شکل ۲-۲.** تغییر شکل لگاریتمی محور دوز و تظاهر تجربی گیرنده‌های یدکی با استفاده از غلظت‌های مختلف یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر. منحنی **A** پاسخ آگونیستی را در غیاب آنتاگونیست نشان می‌دهد. پس از درمان با غلظت اندک آنتاگونیست (منحنی **B**)، منحنی به سمت راست تغییر مکان می‌دهد اما حداکثر پاسخ حفظ می‌شود چرا که باقی گیرنده‌های موجود هنوز بیش از تعداد مورد نیاز هستند. در منحنی **C** که پس از درمان با غلظت‌های بیشتر آنتاگونیست حاصل می‌شود، گیرنده‌های موجود دیگر «یدکی» نیستند و در عوض تعداد آنها که برای میانجی‌گری یک پاسخ حداکثری کاهش نیافته، کفایت می‌کند. هنوز هم غلظت‌های بالاتر آنتاگونیست (منحنی‌های **D** و **E**) از تعداد گیرنده‌های موجود تا نقطه‌ای که حداکثر پاسخ کاهش یابد، می‌کاهد. $EC_{50}$ آگونیست در منحنی‌های **D** و **E** ممکن است مقداری نزدیک به $K_d$ باشد که مشخصهٔ تمایل اتصال آگونیست به گیرنده است.

گیرنده توسط دارو و پاسخ فارماکولوژیک را با یکدیگر مرتبط می‌کند اغلب، **پیوند** (جفت‌شدن[1]) نامیده می‌شود. اثربخشی نسبی پیوند ـ پاسخ، تا حدودی توسط تغییر اولیه ساختاری گیرنده تعیین می‌شود. بنابراین، اثرات آگونیست‌های کامل در مقایسه با آگونیست‌های نسبی در اشغال گیرنده، کارآمدتر به نظر می‌رسند (که در ادامه توصیف شده است). همچنین کارآمدی پیوند، توسط وقایع پایین‌دست بیوشیمیایی که اشغال گیرنده را به پاسخ سلولی تبدیل می‌کنند، تعیین می‌گردد. برای برخی از گیرنده‌ها نظیر کانال‌های یونی وابسته به لیگاند ارتباط بین دارو و پاسخ بسیار ساده است. زیرا جریان یونی پدید آمده توسط دارو اغلب به صورت نسبی با تعدادی از گیرنده‌ها (کانال یونی) پدید می‌آید.

برای برخی از گیرنده‌هایی که تحت تأثیر آنزیم‌ها قرار دارند یافتن این ارتباط بسیار پیچیده است زیرا پاسخ‌های بیولوژیکی اغلب پیش از اشغال کامل گیرنده توسط دارو پدید می‌آید.

بسیاری از عوامل در ارتباط اشغال گیرنده با پاسخ، به صورت غیرخطی، دخیل می‌باشند و اغلب این عوامل فقط تا حدودی شناخته شده‌اند. مفهوم بسیار ارزشمندی به نام **گیرنده‌های یدکی** یا **گیرنده‌های معکوس** به درک کامل این مسیر کمک می‌کند. گیرنده‌ها در صورتی در یک پاسخ فارماکولوژیک معین، یدکی نامیده می‌شوند که امکان کسب یک [حداکثر پاسخ بیولوژیک] در غلظتی از آگونیست [بدون اشکال کامل گیرنده‌های در دسترس]، فراهم گردد. به طور تجربی، گیرنده‌های یدکی را می‌توان با استفاده از آنتاگونیست‌های برگشت‌ناپذیر نشان داد. این آنتاگونیست‌ها به تعدادی از گیرنده‌ها متصل می‌شوند و از اتصال آگونیست به آنها جلوگیری می‌کنند. با این وجود، مشاهده می‌شود که غلظت‌های بالای آگونیست هنوز هم می‌توانند پاسخ حداکثر را ایجاد نمایند (شکل ۲-۲). بنابراین، پاسخ اینوتروپیک حداکثری ماهیچه قلب به کاتکول آمین‌ها می‌تواند حتی تحت شرایطی که ۹۰٪ گیرنده‌های بتا آدرنوسپتور توسط یک آنتاگونیست شبه برگشت‌ناپذیر اشغال شده‌اند، تولید گردد. بر این اساس، به نظر می‌رسد که سلول‌های میوکارد دربرگیرنده تعداد زیادی از گیرنده‌های بتا آدرنورسپتور یدکی‌باشند.

ما چگونه می‌توانیم پدیده گیرنده‌های یدکی را توجیه کنیم؟ در برخی موارد گیرنده‌ها ممکن است به راحتی به صورت یدکی باشند یعنی از نظر تعداد، نسبت به کل گیرنده‌ها یدکی باشند یعنی سیگنال‌های پایین‌دست سلولی پاسخ‌های حداکثری را ایجاد کند، حتی در شرایطی که همه گیرنده اشغال نشده است. در موارد دیگر یدکی بودن گیرنده‌ها موقتی و گذرا بوده برای مثال در بتاآدرنوسپتورها، فعال‌شدن گیرنده، موجب پیشبرد اتصال گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به یک پروتئین پیام‌رسان حد واسط گشته و فعال‌شدن پیام‌رسانی، می‌تواند به طور عمده تعامل آگونیست یا گیرنده را به تأخیر اندازد (به بخش بعدی، مباحث مربوط به پروتئین‌های G و پیامبرهای ثانویه مراجعه شود). در چنین حالتی، حداکثر پاسخ می‌تواند توسط فعال‌شدن گیرنده‌های نسبتاً کمتری صورت گیرد، زیرا پاسخ ایجاد شده توسط یک اتصال لیگاند ـ گیرندهٔ انفرادی بیش از خود فرآیند اتصال طول می‌کشد.

در اینجا پاسخ حداکثر با فعال شدن نسبی برخی از گیرنده‌ها مشخص می‌شود. زیرا پاسخ با فعال شدن و اتصال هر لیگاند به

1- Coupling

گیرنده و حتی پس از اتصال نیز دوام خواهد داشت. بنابراین، مبنای بیوشیمیایی یک گیرنده و حساسیت یک سلول یا بافت به غلظت خاصی از آگونیست نه تنها بستگی به تمایل گیرنده برای اتصال به آگونیست دارد (که با $K_d$ مشخص می‌شود) بلکه به درجهٔ یدکی‌بودن گیرنده‌ها یا تعداد کل گیرنده‌های موجود، در مقایسه با تعداد واقعی مورد نیاز برای حصول حداکثر پاسخ بیولوژیکی نیز، وابسته است.

مفهوم گیرنده‌های یدکی از نظر بالینی فوق‌العاده مفید است، زیرا باعث می‌شود که فرد توجه خود را به طور کامل به اثرات دوز دارو معطوف نماید، بدون این که به در نظر گرفتن جزئیات بیوشیمیایی پاسخ پیام‌رسانی نیاز داشته باشد. $K_d$ مربوط به تعامل آگونیست ـ گیرنده، تعیین‌کننده نسبت معینی ($\frac{B}{B_{max}}$) از کل گیرنده‌هاست، که در یک غلظت معین از آگونیست آزاد (C) (صرف نظر از غلظت گیرنده) اشغال شده باشد:

$$\frac{B}{B_{max}} = \frac{C}{C+K_d}$$

یک سلول را با چهار گیرنده و چهار اثرکننده در نظر بگیرید. در اینجا تعداد اثرکننده‌ها، حداکثر پاسخ را محدود نمی‌کند و گیرنده‌ها از نظر تعداد، یدکی نیستند. متعاقباً یک آگونیست که با غلظتی مساوی با $K_d$ موجود باشد، ۵۰٪ گیرنده‌ها را اشغال کرده است و نیمی از اثرکننده‌ها فعال و نیمی از حداکثر پاسخ (بدان معنی که دو گیرنده، دو اثرکننده را تحریک کنند) تولید خواهد شد. حالا تصور کنید که تعداد گیرنده‌ها به ۱۰ برابر یعنی ۴۰ گیرنده برسد امّا تعداد کل اثرکننده‌ها ثابت باقی بماند. بیشتر گیرنده‌ها در شرایط فعلی از نظر تعداد «یدکی» هستند. در نتیجه غلظت بسیار کمتر آگونیست برای اشغال‌کردن دو تا از ۴۰ گیرنده (۵٪ گیرنده‌ها) کفایت می‌کند و این غلظت پایین آگونیست توانایی برانگیختن نیمی از حداکثر پاسخ را (که به معنی فعال‌شدن دو عدد از چهار اثرکننده می‌باشد) دارد. بنابراین، امکان تغییر حساسیت بافت‌ها دارای گیرنده‌های یدکی توسط تغییر تعداد گیرنده وجود دارد.

## آنتاگونیست‌های رقابتی[1] و برگشت ناپذیر[2]

آنتاگونیست‌ها به گیرنده‌ها متصل می‌شوند اما آنها را فعال نمی‌کنند. عمل اولیهٔ آنتاگونیست‌ها ممانعت از اثر آگونیست‌های (داروهای دیگر و یا مولکول‌های تنظیم‌کننده اندوژن) فعال‌کننده گیرنده می‌باشد. تعدادی از آنتاگونیست‌ها (که آگونیست‌های معکوس نیز نامیده می‌شوند فصل ۱ را ببینید)، فعالیت گیرنده را به زیر سطح قابل مشاهده در غیاب لیگاند متصل شونده، می‌رسانند. آنتاگونیست‌ها بسته به این که به طور برگشت‌پذیر با آگونیست‌ها برای اتصال به گیرنده‌ها رقابت می‌کنند یا خیر، به دو دسته تقسیم می‌شوند.

در یک غلظت ثابت آگونیست، غلظت‌های فزایندهٔ یک **آنتاگونیست رقابتی** برگشت‌پذیر، به طور پیشرونده‌ای پاسخ آگونیست را مهار و غلظت‌های بالای آنتاگونیست، به طور کامل از پاسخ جلوگیری می‌کند. به طور معکوس، غلظت‌های بالای آگونیست، می‌تواند اثر یک غلظت معین از آنتاگونیست را خنثی کند. $E_{max}$ یک آگونیست، برای هر غلظت ثابتی از آنتاگونیست ثابت باقی می‌ماند (شکل ۳A-۲). از آنجایی که آنتاگونیست رقابتی است، حضور آن غلظت مورد نیاز آگونیست برای یک پاسخ معین ایجاد شده را افزایش می‌دهد و نمودار اثر غلظت آگونیست به سمت راست شیفت می‌کند.

غلظت ($C'$) یک آگونیست مورد نیاز برای تولید یک اثر مشخص، در حضور یک غلظت ثابت ([I]) آنتاگونیست رقابتی، بیش از غلظت آگونیست (C) مورد نیاز برای تولید همان اثر در غیاب آنتاگونیست می‌باشد. نسبت این دو غلظت آگونیست (نسبت دوز) بستگی به ثابت تفکیک ($K_i$) آنتاگونیست دارد، که توسط معادله شیلد[3] بیان شده است:

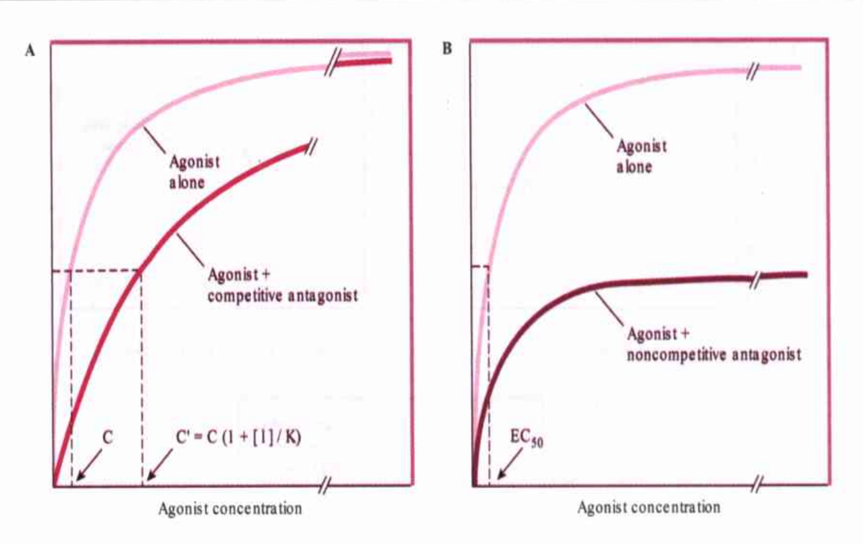
$$\frac{C'}{C} = 1 + \frac{[I]}{K_i}$$

فارماکولوژیست‌ها اغلب این رابطه را برای تعیین Ki یک آنتاگونیست رقابتی استفاده می‌کنند. حتی بدون دانستن رابطه بین اشغال گیرنده توسط آگونیست و پاسخ، $K_i$ می‌تواند به سادگی و به دقت تعیین شود. همان طوری که در شکل ۳-۲ نشان داده شده، نمودارهای غلظت پاسخ در حضور و در غیاب یک غلظت ثابت آنتاگونیست رقابتی به دست می‌آید؛ مقایسه غلظت‌های مورد نیاز آگونیست برای تولید درجه‌های یکسانی از اثر فارماکولوژیک در دو حالت، $K_i$ مربوط به آنتاگونیست را نشان می‌دهد. برای مثال اگر $C'$ دو برابر C باشد، بنابراین: $[I]=K_i$

برای پزشک، این رابطه ریاضی دارای دو تعریف درمانی مهم است:

۱. میزان مهار ناشی از یک آنتاگونیست رقابتی بستگی به غلظت آنتاگونیست دارد. [پروپرانولول مثال مناسبی برای آنتاگونیست رقابتی گیرنده بتاآدرنوسیتوز می‌باشد]. بیمارانی که به عنوان مثال یک دوز ثابت این دارو را دریافت کنند، دامنهٔ وسیعی از غلظت‌های پلاسمایی را نشان می‌دهند، که

1- Competitive 2- Irreversible
3- Schild




**شکل ۳-۲.** تغییرات در منحنی‌های غلظت ـ اثر آگونیست که توسط آنتاگونیست رقابتی **(A)** یا یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر حاصل شده است **(B)**. همانطور که نشان داده شده، در حضور یک آنتاگونیست رقابتی، غلظت‌های بالاتر آگونیست برای ایجاد یک اثر مفروض، لازم است؛ لذا غلظت آگونیست (C´) مورد نیاز برای یک اثر مفروض در حضور غلظت [I] یک آنتاگونیست به سمت راست جابجا می‌شود. غلظت‌های بالای آگونیست می‌توانند توسط یک آنتاگونیست رقابتی، از مهار خارج شوند. این حالت با آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر (یا غیررقابتی) که سبب کاهش اثر حداکثر می‌گردد، دیده نمی‌شود، هر چند که ممکن است به تغییر $EC_{50}$ نیانجامد.

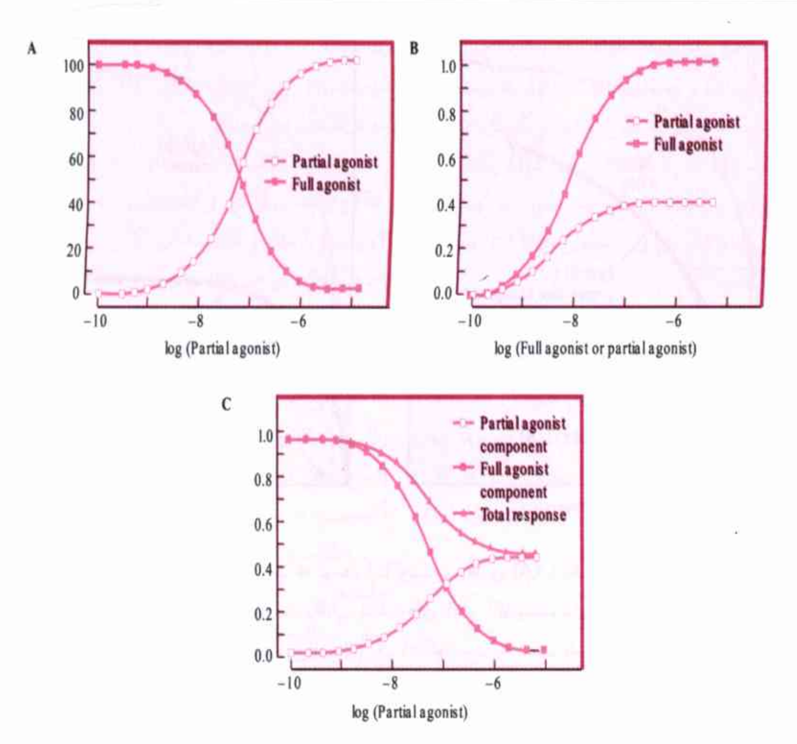
به علت تفاوت‌های موجود در کلیرانس پروپرانولول می‌باشد. در نتیجه اثر مهاری این دارو بر پاسخ فیزیولوژیک نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین (آگونیست‌های اندوژن گیرنده آدرنرژیک) ممکن است به میزان زیادی متغیر باشد که نیازمند تعدیل دوز پروپرانولول خواهد بود.

۲. پاسخ بالینی به یک آنتاگونیست رقابتی همچنین بستگی به غلظت آگونیستی دارد که برای اتصال به گیرنده‌ها رقابت می‌کنند. همچنین پروپرانولول یک مثال مفید است: زمانی که این دارو در دوزهای متوسطی که برای مسدودکردن اثر سطوح پایه‌ای میانجی عصبی نوراپی‌نفرین کافی است، تجویز شود، میزان ضربان قلب در حالت استراحت کاهش می‌یابد. اگرچه افزایش نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین که با ورزش، تغییرات وضعی یا استرس هیجانی روی می‌دهد، می‌تواند برای غلبه بر این آنتاگونیسم رقابتی کفایت کند. در این شرایط، دوز یکسانی از پروپرانولول ممکن است اثرات کمتری داشته باشد و در نتیجه پاسخ درمانی را تغییر دهد. اثرات آنتاگونیست‌های برگشت‌ناپذیر بسیار متفاوت است. به محض اینکه رسپتور توسط چنین دارویی اشغال شود آگونیست قادر به خنثی کردن اثرات مهاری آن بر گیرنده نخواهد بود.

عملکرد آنتاگونیست‌های غیررقابتی بسیار متفاوت است. زیرا به محض اتصال چنین داروهایی آگونیست نمی‌تواند اثرات مهاری خود در بسیاری از موارد القا کند. تعدادی از آنتاگونیست‌های گیرنده، با یک روش **برگشت‌ناپذیر**[1] یا نزدیک به غیرقابل برگشت می‌توانند به گیرنده متصل شوند. این عمل با تشکیل پیوند کووالانسی با گیرنده یا از طریق اتصالی محکم جهت اهداف بالینی صورت می‌گیرد و گیرنده برای اتصال به آگونیست غیرقابل دسترس می‌شود. بعد از اشغال بخشی از گیرنده‌ها توسط چنین آنتاگونیستی، تعداد گیرنده‌های اشغال نشده باقی‌مانده برای آگونیست (حتی در غلظت‌های بالا می‌تواند) آن قدر کم باشد که در مقایسه با حداکثر پاسخ قبلی، پاسخ ناچیزی ایجاد کند (شکل ۳B-۲). در صورتی که گیرنده‌های یدکی وجود داشته باشند، دوز پایین‌تر آنتاگونیست غیرقابل برگشت، ممکن است گیرنده‌های اشغال نشده را به اندازهٔ کافی در جهت اعمال حداکثر پاسخ به آگونیست، خالی بگذارد، اگر چه غلظت بالاتری از آگونیست مورد نیاز خواهد بود. (شکل ۲B,C-۲، پیوند گیرنده ـ اثرکننده و گیرنده‌های یدکی را ببینید).

از نظر درمانی آنتاگونیست‌های برگشت‌ناپذیر، مزایا و معایب

1- Irreversible




**شکل ۴-۲. A.** درصد اشغال گیرنده که حاصل اتصال آگونیست کامل (موجود در یک غلظت واحد) به گیرنده‌ها در حضور غلظت افزاینده یک آگونیست نسبی است. از آنجا که یک آگونیست کامل (مربع‌های توپر) و آگونیست نسبی (مربع توخالی) برای اتصال به جایگاه‌های گیرنده‌های مشابه رقابت می‌کنند، هنگامی که اشغال توسط آگونیست نسبی افزایش یابد، از میزان اتصال آگونیست کامل کاسته می‌شود. **B.** هنگامی که هر یک از دو دارو به تنهایی استفاده شوند و سطح پاسخ ارزیابی گردد، اشغال همه گیرنده‌ها توسط آگونیست نسبی سبب ایجاد حداکثر پاسخ کمتری نسبت به مشابه اشغال توسط یک آگونیست کامل است. **C.** کاربرد همزمان با یک غلظت واحد از آگونیست کامل و غلظت‌های افزاینده آگونیست نسبی سبب الگوهای پاسخی می‌شود که در تصویر پایین دیده می‌شوند. جزیی از پاسخ حاصل از یک غلظت بالای واحد آگونیست کامل (مربع‌های توپر) در برابر از غلظت‌های رو به افزایش آگونیست نسبی که در حال رقابت برای اتصال به گیرنده هستند، کاسته می‌شود؛ در همین زمان نسبت پاسخ ناشی از آگونیست نسبی (مربع توخالی) افزایش می‌یابد در حالی که پاسخ کلی ـ یعنی مجموعه پاسخ‌های دو دارو (مثلث‌های توپر) ـ به تدریج کاهش می‌یابد و در نهایت به حدی می‌رسد که می‌تواند به تنهایی توسط آگونیست نسبی (مقایسه با B) ایجاد شود.

مشخصی را نشان می‌دهند. تا زمانی که آنتاگونیست غیرقابل برگشت، گیرنده را اشغال کرده باشد، نیازی به این که در حالت غیر متصل باشد، تا پاسخ‌های آگونیست را مهار کند، وجود ندارد. متعاقباً مدت زمان عمل چنین آنتاگونیست غیر قابل برگشتی به طور نسبی مستقل از میزان حذف آن است و بیشتر به میزان تولید و از بین‌رفتن مولکول‌های گیرنده بستگی دارد.

فنوکسی‌بنزآمین که یک آنتاگونیست غیر قابل برگشت آلفا آدرنوسپتور است، برای کنترل بیماری فشارخون بالای ناشی از کاتکول آمین‌های رها شده از فئوکروموسیتوما (یک تومور مرکز غدهٔ فوق کلیوی)، به کار می‌رود. اگر تجویز فنوکسی بنزآمین فشار خون را پایین آورد، حتی زمانی که تومور به طور دوره‌ای مقادیر فوق‌العاده زیادی کاتکول آمین رها می‌کند نیز انسداد ادامه خواهد یافت. در این حالت توانایی جلوگیری از پاسخ در برابر غلظت‌های متغیر و بالای آگونیست یک مزیت درمانی می‌باشد. اگر دوز بیش از حد تجویز شود، یک مشکل واقعی می‌تواند ایجاد شود. در صورتی که نتوان بر انسداد آلفا آدرنوسپتور غلبه کرد، اثرات اضافی دارو را باید به صورت "فیزیولوژیک" آنتاگونیزه نمود که به معنای استفاده از یک عامل محدودکننده‌ای است که از طریق گیرنده‌های آلفا عمل نکند.

آنتاگونیست‌ها می‌توانند به طور غیررقابتی و از طریق

شیوه‌های متفاوتی عمل کنند که یکی از آنها، اتصال به یک جایگاه بر روی پروتئین گیرنده است که از جایگاه اتصال آگونیست جدا بوده و بدین وسیله از فعال‌شدن گیرنده بدون مسدودکردن اتصال آگونیست، جلوگیری می‌کند (شکل ۲C,D-۱ را ببینید). اگر چه این داروها به صورت غیر رقابتی عمل می‌کنند، ولی اعمال آنها، در صورت عدم اتصال با پیوند کووالانسی برگشت‌پذیر خواهد بود. چنین داروهای اغلب تعدیل‌کننده‌های منفی آلوستریکی[1] نامیده می‌شوند. زیرا این داروها به قسمت مختلف (آلوستریک) گیرنده نسبت به حالت کلاسیک (ارتوستریک) آن متصل می‌شوند. تمام مدولاتورهای آلوستریک گیرنده به صورت آنتاگونیست عمل نمی‌کنند برخی به صورت فعال‌کننده نیز اثر می‌گذارند و به جای مهار گیرنده آن را تقویت و تحریک می‌کنند. برای مثال بنزودیازپین‌ها به عنوان مدولاتورهای آلوستریکی مثبت عمل می‌کنند این داروها به صورت غیر رقابتی به‌کانال‌های یونی متصل می‌شوند، که این کانال‌ها به نوبه خود توسط میانجی عصبی GABA (گاما آمینوبوتیریک اسید) فعال شده و اثر فعال‌کنندگی خالص GABA را در جهت هدایت کانال افزایش می‌دهند. این مکانیسم آلوستریکی یکی از دلایلی است که بنزودیازپین‌ها در دوزهای زیاد نسبتاً بی‌خطر هستند. زیرا این داروها اثرات کمی بر هدایت یونی در دوزهای معمول و حتی بالاتر از خود دارند. توانمندی آنان در افزایش هدایت یونی توسط افزایش نوروترانسمیترهای مغزی محدود می‌شود.

## آگونیست‌های نسبی

براساس حداکثر پاسخ فارماکولوژیک که در هنگام اشغال کلیه گیرنده‌ها رخ می‌دهد، آگونیست‌ها می‌توانند به دو دسته عمده تقسیم‌بندی شوند: **آگونیست‌های نسبی** در مقایسه با **آگونیست‌های کامل** پاسخ کمتری را در هنگام اشغال کامل گیرنده، ایجاد می‌کنند. آگونیست‌های نسبی نمودارهای غلظت ـ اثری مشابه نمودارهای مربوط به آگونیست‌های کامل در حضور یک آنتاگونیست که به طور برگشت‌ناپذیری تعدادی از جایگاه‌های گیرنده را مسدود کرده، را تولید می‌کنند (شکل‌های ۲-۲، نمودار ۲-۴B,D را مقایسه کنید). مهم آن است که عدم توانایی آگونیست‌های نسبی برای تولید حداکثر پاسخ، ناشی از کاهش تمایل آن برای اتصال به گیرنده نمی‌باشد. در واقع، عدم توانایی آگونیست‌های نسبی جهت تولید حداکثر پاسخ فارماکولوژیک، حتی زمانی که با غلظت‌های بالای خود همه جایگاه‌های اتصال گیرنده‌ها را اشباع نمایند، بدان علت است که آگونیست‌های نسبی به طور رقابتی پاسخ‌های تولید شده توسط آگونیست‌های کامل را مهار می‌کنند (شکل ۲-۴C). این آگونیست ـ آنتاگونیست‌های مخلوط خصوصیات آگونیست نسبی را داشته و می‌توانند هر دو نوع اثرات دارویی را در کلینیک داشته باشند. به عنوان مثال بوپرنورفین[2]، یک آگونیست نسبی گیرنده‌های اوپیوئیدی -$\mu$ می‌باشد که عموماً نسبت به مورفین داروی ضد درد کم‌خطرتری است چرا که خطر سرکوب سیستم تنفسی متعاقب مصرف دوز بالای آن کمتر است. بوپرونورفین در افراد وابسته به مرفین نیز داروی ضد درد مفیدی است، اگر چه ممکن است از طریق مهار رقابتی عمل آگونیست مورفین، باعث تسریع علایم سندرم محرومیت ناشی از مورفین گردد.

## دیگر مکانیسم‌های آنتاگونیستی داروها

همه مکانیسم‌های آنتاگونیستی در برگیرنده تعاملات داروها یا لیگاندهای درون‌زاد بر روی یک نوع گیرنده نیستند و برخی از انواع آنتاگونیست‌ها هیچگاه یک گیرنده را درگیر نمی‌کنند. برای مثال، پروتامین پروتئینی است که در pH فیزیولوژیک بار مثبت دارد، و برای مقابله با اثرات هپارین که یک ضدانعقاد دارای بار منفی است، به کار می‌رود. در این حالت، یک دارو به عنوان **آنتاگونیست شیمیایی** عمل می‌کند، که به سادگی با اتصال یونی، هپارین را برای تعامل با پروتئین‌های درگیر در لخته‌شدن خون از دسترس خارج می‌کند.

نوع دیگری از مکانیسم آنتاگونیستی، **آنتاگونیست فیزیولوژیک** در مسیرهای تنظیمی درون‌زاد است که به وسیله گیرنده‌های مختلف میانجی‌گری می‌شود. برای مثال، طی چندین عمل کاتابولیک، هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی باعث افزایش قند خون می‌گردند، و این اثر توسط انسولین به صورت فیزیولوژیک معکوس می‌شود. اگر چه گلوکوکورتیکوئیدها و انسولین در دو سیستم گیرنده ـ اثرکننده کاملاً جداگانه عمل می‌کنند، پزشک باید برخی اوقات انسولین را جهت مقابله با اثرات هیپرگلیسمی (افزایش بیش از حد قند خون) که توسط افزایش هورمون گلوکوکورتیکوئید ایجاد شده، یا بر اثر ساخته‌شدن درون‌زاد (مثل یک تومور قشر آدرنال) یا هنگام درمان با گلوکوکورتیکوئیدها تولید شده است، تجویز کند.

در مجموع، استفاده از یک دارو به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک، اثراتی را تولید می‌کند که کمتر اختصاصی هستند و در مقایسه با اثرات آنتاگونیست ویژه یک گیرنده، به سادگی قابل کنترل نیستند. بنابراین، به عنوان مثال، جهت درمان برادی کاردی ناشی از افزایش ترشح استیل کولین از پایانه‌های عصب

1- Allosteric modulators
2- Buprenorphine

واگ، پزشک می‌تواند ایزوپروترنول را تجویز می‌نماید، که یک آگونیست بتا آدرنوسپتور است و میزان ضربان قلب را از طریق تحریک گیرنده‌های سمپاتیکی قلب افزایش می‌دهد. اما استفاده از این آنتاگونیست فیزیولوژیک کمتر مرسوم است و به طور بالقوه خطرناک‌تر از یک آنتاگونیست ویژه گیرنده مثل آتروپین (یک آنتاگونیست رقابتی در گیرنده‌هایی که در آنها استیل کولین ضربان قلب را آهسته می‌کند) می‌باشد.

## مکانیسم‌های پیام‌رسانی و عمل دارو

تاکنون تعاملات گیرنده و اثرات دارو را به صورت معادلات و نمودارهای غلظت ـ اثر در نظر گرفتیم. ما همچنین باید مکانیسم‌های مولکولی را که یک دارو از طریق آن عمل می‌کند، درک نماییم. چنین اطلاعاتی ما را به سمت سؤالاتی اساسی که دارای اهمیت‌های بالینی بالایی هستند، سوق می‌دهند:

- چرا برخی داروها اثراتی را باقی می‌گذارند که برای دقیقه‌ها، ساعات یا حتی روزها بعد از این که دارو از بین رفت، نیز ادامه می‌یابد؟
- چرا پاسخ‌ها به دیگر داروها با تجویز طولانی یا مکرر به سرعت کاهش می‌یابد؟
- چطور مکانیسم‌های سلولی تقویت‌کننده پیام‌های شیمیایی خارجی، پدیدهٔ گیرنده‌های یدکی را توضیح می‌دهند؟
- چرا داروهای مشابه شیمیایی اغلب ویژگی انتخابی غیر منتظره‌ای را در اعمالشان بروز می‌دهند؟
- آیا این مکانیسم‌ها اهدافی را برای گسترش داروهای جدید فراهم می‌کنند؟

بیشتر پیام‌رسانی‌های ترانس ممبران از طریق چندین مکانیسم مولکولی مختلف انجام می‌شوند، و هر کدام از این مکانیسم‌ها، از طریق تکامل خانواده‌های از پروتئین‌های خاص خود، برای انتقال پیام‌های زیادی تطابق یافته‌اند.این خانواده‌های پروتئینی مختلف شامل گیرنده‌های روی سطح سلول، درون سلول، و همچنین آنزیم‌ها و دیگر اجزایی هستند که پیام‌رسانی پس از گیرنده را تولید، تقویت و هماهنگ کرده و پایان می‌بخشند و این کار را از طریق پیامبرهای ثانویه شیمیایی در سیتوپلاسم انجام می‌دهند. در این بخش ابتدا در مورد مکانیسم‌های موجود برای انتقال اطلاعات شیمیایی عرض غشایی پلاسمایی بحث نموده و سپس ویژگی‌های کلیدی پیامبرهای ثانویه سیتوپلاسمی را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

پنج مکانیسم اساسی در پیام‌رسانی از ترانس ممبران شناخته شده‌اند (شکل ۵-۲). هر یک از این مکانیسم‌ها برای غلبه کردن بر سد غشای پلاسمایی که متشکل از چربی دولایه می‌باشد، استراتژی متفاوتی دارند. این استراتژی‌ها عبارتند از: (۱) یک لیگاند حلال در چربی که عرض غشا را طی می‌کند و روی یک گیرندهٔ داخل سلولی اثر می‌کند. (۲) یک پروتئین گیرنده ترانس ممبران که فعالیت آنزیمی داخل سلولی آن به صورت آلوستریک توسط یک لیگاند تنظیم می‌شود در حالی که این لیگاند به جایگاه‌های پروتئینی در خارج سلول می‌چسبد. (۳) یک گیرنده ترانس ممبران که به یک پروتئین تیروزین کیناز می‌چسبد و آن را تحریک می‌کند. (۴) یک کانال یونی ترانس ممبران وابسته به لیگاند که می‌تواند به وسیلهٔ اتصال یک لیگاند باز یا بسته شود. (۵) پروتئین گیرنده ترانس ممبران که پروتئین انتقال دهنده پیام (پیام‌رسان) متصل شونده به GTP (پروتئین G) را تحریک می‌کند و در مقابل تولید یک پیام‌رسان ثانویه داخل سلولی را تعدیل می‌کند.

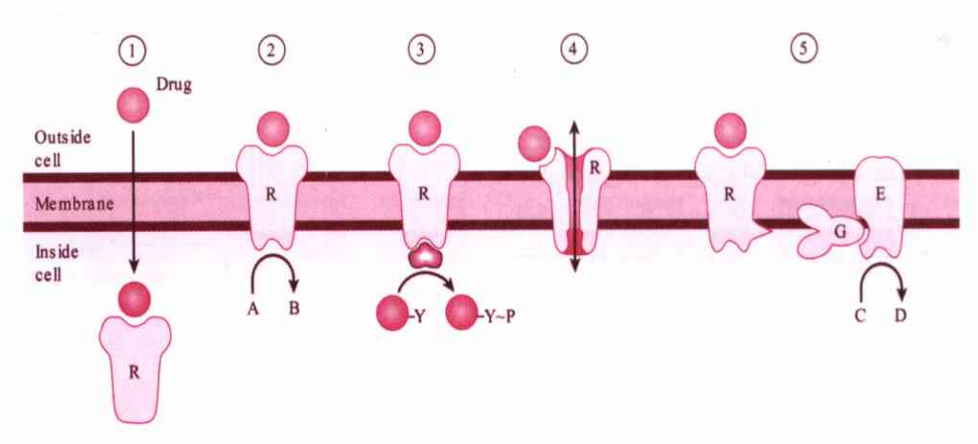
اگرچه این پنج مکانیسم اثبات شده، توجیه‌کننده تمامی سیگنال‌های شیمیایی منتقل شونده از عرض غشای سلول نیستند، ولی در انتقال بسیاری از مهم‌ترین سیگنال‌های مورد بحث در فارماکوتراپی نقش دارند.

### گیرنده‌های داخل سلولی داروهای محلول در چربی

برخی از لیگاندهای بیولوژیک آن قدر محلول در چربی هستند که بتوانند از غشای پلاسمایی عبور کرده و بر روی گیرنده‌های داخل سلولی عمل کنند. از چنین لیگاندهایی می‌توان به استروئیدها (کورتیکواستروئیدها، مینرالوکورتیکوئیدها، استروئیدهای جنسی و ویتامین D) و هورمون تیروئید اشاره نمود که گیرنده‌هایشان تحریک‌کنندهٔ رونویسی ژن‌ها بوده و این کار را از طریق اتصال به توالی‌های DNA خاصی انجام می‌دهند که در مجاورت ژنی قرار دارد که لازم است تنظیم شود. تعدادی از توالی‌های DNA هدف (که **عناصر پاسخ‌دهنده**[1] نامیده می‌شوند) شناسایی شده‌اند.

این گیرنده‌های "فعال‌کننده ژن[2]" متعلق به خانواده پروتئینی هستند که از یک پیش‌ساز مشترک مشتق شده‌اند. جداسازی گیرنده‌ها با تکنیک‌های DNA نوترکیب، چشم‌اندازهایی را در مورد مکانیسم مولکولی آنها فراهم کرده است. برای مثال، اتصال هورمون گلوکوکورتیکوئید به پروتئین گیرنده طبیعی خود، اثر مهاری بر فعالیت تحریک‌کنندهٔ رونویسی پروتئین اعمال می‌کند. شکل ۶-۲ به طور شماتیک مکانیسم مولکولی عمل

1- Response element    2- Gene-active




**شکل ۵-۲.** مکانیسم‌های پیام‌رسانی ترانس ممبران شناخته شده: **1:** یک پیام شیمیایی محلول در چربی از غشای پلاسمایی عبور می‌کند و روی یک گیرنده داخل سلولی (که ممکن است یک آنزیم یا یک ژن تنظیم‌کننده رونویسی باشد) اثر می‌کند؛ **2:** پیام به قسمت خارج سلولی گیرنده ترانس ممبران متصل می‌شوند و بدین ترتیب در قسمت سیتوپلاسمی آن فعالیت آنزیمی فعال می‌گردد؛ **3:** پیام به سمت خارج سلولی یک گیرنده ترانس ممبران متصل به یک پروتئین تیروزین کیناز مجزا که آن را فعال می‌کند، متصل می‌شوند. **4:** پیام متصل می‌شود و به طور مستقیم دروازه یک کانال یونی را تنظیم می‌کند؛ **5:** پیام به گیرنده سطح سلولی متصل به یک آنزیم اثرکننده توسط پروتئین G متصل می‌شود. (A،C، سوبسترا؛ B،D، محصولات؛ R، گیرنده؛ G، پروتئین G؛ E اثرکننده [آنزیم یا کانال یونی]؛ Y، تیروزین؛ P، فسفات).

گلوکوکورتیکوئیدها را به تصویر کشیده است. در غیاب هورمون، گیرنده به hsp90 متصل می‌باشد که یک پروتئین است و به نظر می‌رسد از تاخوردن طبیعی قسمت‌های ساختاری گیرنده ممانعت می‌کند. اتصال هورمون به قسمت متصل شونده به لیگاند، باعث رهاشدن hsp90 می‌شود. این امر باعث تاخوردن قسمت‌های متصل‌شونده به DNA و فعال‌کننده رونویسی گیرنده و شکل‌گیری ساختاری فعال از لحاظ عملکردی می‌شود. در نتیجه گیرنده فعال شده و می‌تواند رونویسی ژن‌های هدف را آغاز کند.

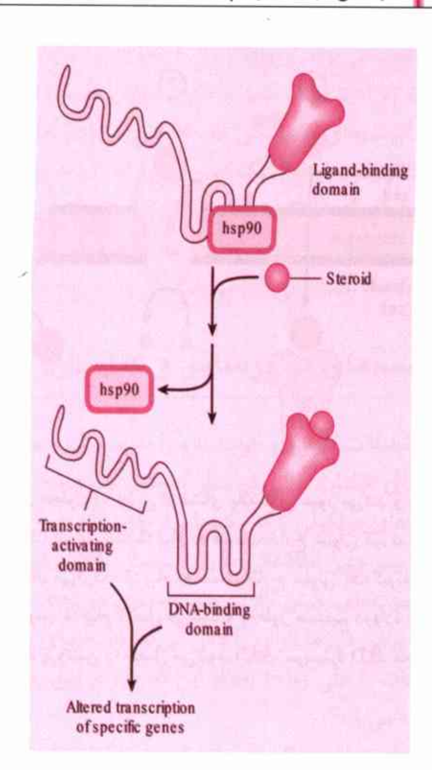
مکانیسم به کار رفته توسط هورمون‌هایی که از طریق تنظیم بیان ژن عمل می‌کنند دارای دو پیامد مهم از نظر درمانی می‌باشد:

۱. همهٔ این هورمون‌ها اثراتشان را بعد از یک دوره تأخیری معین ۳۰ دقیقه‌ای تا چند ساعته تولید می‌کنند که مدت زمان مورد نیاز برای ساخت پروتئین‌های جدید می‌باشد. این بدان معناست که از هورمون‌های فعال‌کنندهٔ ژن نمی‌توان انتظار داشت که یک حالت پاتولوژیک را در طی دقایقی تغییر دهند (برای مثال: گلوکوکورتیکوئیدها فوراً علائم آسم ریوی حاد را کاهش نمی‌دهند).

۲. اثرات این داروها می‌تواند برای ساعت‌ها تا روزها بعد از کاهش غلظت آگونیست به صفر، تداوم پیدا کند. پایداری اثر در درجهٔ اول ناشی از سرعت نسبی پایین ساخت و تجزیهٔ آنزیم‌ها و پروتئین‌هاست که می‌توانند در سلول‌ها برای ساعت‌ها و روزها بعد از ساخته‌شدن، فعال باقی بمانند. متعاقباً، این به معنای آن است که اثرات مفید (یا سمی) یک هورمون فعال‌کنندهٔ ژن، معمولاً حتی زمانی که تجویز هورمون متوقف شده باشد، به آهستگی کاهش یابد.

## آنزیم‌های ترانس ممبران تنظیم‌شونده توسط لیگاند از جمله تیروزین کینازهای گیرنده

این دسته از مولکول‌های گیرنده واسطهٔ اولین مراحل در پیام‌رسانی توسط انسولین، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)، فاکتور تغییردهندهٔ بتا ($TGF\text{-}\beta$) و بسیاری از هورمون‌های تروفیک دیگر می‌باشند. این گیرنده‌ها پلی‌پپتیدهایی هستند که شامل یک بخش خارج سلولی متصل شونده به هورمون و یک بخش سیتوپلاسمی آنزیمی می‌باشند که می‌تواند یک تیروزین کیناز پروتئینی، یک سرین کیناز، یا یک گوانیلیل سیکلاز باشد (شکل ۷-۲). در همهٔ این گیرنده‌ها، این دو بخش از طریق یک قطعهٔ هیدروفوب پلی‌پپتیدی که در عرض غشای پلاسمایی قرار دارد، به یکدیگر متصل می‌شوند.




**شکل ۶-۲.** مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئید. پلی‌پپتید گیرنده گلوکوکورتیکوئیدی به طور نمادین به صورت یک پروتئین با سه محل مجزا نشان داده شده است. پروتئین شوک گرمایی، hsp90، در غیاب هورمون به گیرنده متصل می‌شود و مانع تاخوردگی و تغییر شکل گیرنده می‌شود. اتصال یک لیگاند هورمونی (استروئید) سبب جدا شدن تثبیت‌کننده hsp90 می‌شود و امکان تبدیل به فرم فعال را می‌دهد.

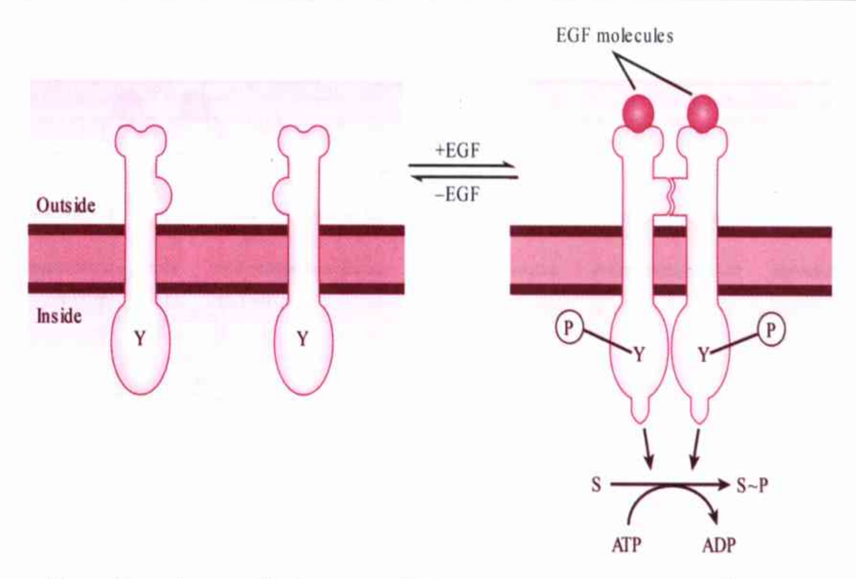
مسیر پیام‌رسانی گیرنده تیروزین کیناز، با اتصال لیگاند که یک هورمون پلی‌پپتیدی یا فاکتور رشدی است، به بخش خارج سلولی گیرنده آغاز می‌گردد. تغییر حاصله در آرایش فضایی گیرنده باعث می‌شود دو مولکول گیرنده به همدیگر متصل شوند که در مقابل، بخش‌های تیروزین کینازی به یکدیگر نزدیک (دایمریزه شدن) و از نظر آنزیمی فعال می‌شوند و یکدیگر را فسفریله می‌کنند و یکدیگر و همچنین پروتئین‌های سیگنال دهندهٔ دیگری را فسفریله می‌نمایند. گیرنده‌های فعال شده، فسفریلاسیون بقایای تیروزینی پروتئین‌های مختلف پیام‌رسان هدف را تسریع می‌کنند، و بدین وسیله یک نوع خاصی از گیرندهٔ فعال شده را در جهت تعدیل تعدادی از فرآیندهای بیوشیمیایی سوق می‌دهند (برخی از گیرنده‌های تیروزین کیناز کمپلکس‌های اولیگومریک تشکیل می‌دهند. که این کمپلکس‌ها بزرگتر از دایمرهای فعال شونده به وسیله لیگاند می‌باشند، اما اهمیت فارماکولوژیک چنین کمپلکس‌های بزرگی هنوز مشخص نیست).

برای مثال، انسولین با استفاده از دسته خاصی از گیرنده‌ها، باعث افزایش جذب گلوکز و اسیدهای آمینه شده و متابولیسم گلیکوژن و تری‌گلیسریدها در سلول را تنظیم می‌کند. به طور مشابهی، هر یک از فاکتورهای رشد یک برنامهٔ پیچیده وقایع سلولی، از تغییر در انتقال یون‌ها و مواد حاصل از متابولیسم گرفته تا تغییر در بیان بسیاری از ژن‌ها را در سلول‌های هدف آغاز می‌کنند.

مهارکننده‌های گیرنده‌های تیروزین کینازی، کاربرد بیشتری در اختلالات نئوپلاستیک پیدا کرده‌اند که اغلب پیام‌رسانی اضافی فاکتور رشد در آن دخالت دارد. تعدادی از این مهارکننده‌ها، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال هستند (تراستوزوماب[1] و ستوکسی‌ماب[2]) که به قسمت‌های خارج سلولی یک گیرندهٔ خاص متصل می‌شوند و با اتصال فاکتور رشد مقابله می‌کنند. مهارکننده‌های دیگر، مواد شیمیایی "کوچک مولکول" نفوذکننده از غشا (همچون ژفی‌تینیب[3] و ارلوتینیب[4]) هستند که فعالیت فعالیت گیرنده تیروزین کیناز در سیتوپلاسم را مهار می‌کنند.

قدرت و مدت اثر عمل EGF، PDGF و سایر عواملی که از طریق گیرنده تیروزین کینازها عمل می‌کنند، توسط یک پدیده که **کاهش بروز**[5] (خودتنظیمی کاهشی) گیرنده نامیده می‌شود، محدود می‌گردد. اتصال لیگاند اغلب اندوسیتوز گیرنده‌های سطح سلول را تسریع می‌کند و منجر به تجزیهٔ این گیرنده‌ها (و لیگاندهای متصل به آنها) می‌شود. زمانی که این پدیده با سرعت بیشتری در مقایسه با ساخته‌شدن گیرنده‌ها از پیش‌ساز خود، رخ دهد، تعداد کلی گیرنده‌های سطح سلول کاهش می‌یابد (کاهش بروز) و پاسخ‌دهی سلول به لیگاند نیز همراه با آن کم می‌شود. یک مثال قابل درک از تیروزین کیناز، گیرندهٔ EGF می‌باشد، که تحت اندوسیتوز سریع قرار گرفته و به لیزوزوم‌ها منتقل می‌شود. جهش‌های ژنتیکی که با این پدیده تداخل پیدا می‌کنند، باعث تکثیر و بیش از حد سلول ناشی از فاکتور رشد و با افزایش حساسیت نسبت به انواع خاصی از سرطان‌ها در ارتباط می‌باشند. اندوسیتوز سایر گیرنده تیروزین کینازها، به ویژه گیرنده‌های مربوط به عامل رشد عصب، یک عملکرد کاملاً متفاوت را رقم می‌زند. گیرنده‌های فاکتور رشد عصبی که به درون کشیده شده‌اند، به سرعت تجزیه نمی‌شوند و به وزیکول‌های

1- Trestozomab
2- Cetuximab
3- Gefitinib
4- Erlotinib
5- Down-regulation




**شکل ۷-۲.** مکانیسم فعال‌شدن گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) که یک گیرنده تیروزین کینازی است. پلی‌پتید گیرنده دارای قسمت‌های خارج سلولی و سیتوپلاسمی است که در بالا و پایین غشای پلاسمایی نشان داده شده‌اند. به دنبال اتصال EGF (دایره)، گیرنده از وضعیت مونومری غیرفعال خود (چپ) به وضعیت دیمری فعال (راست) در می‌آید که در آن دو پلی‌پتید گیرنده به طور غیرکووالان اتصال می‌یابند. قسمت‌های سیتوپلاسمی در بقایای تیروزین (Y) فسفریله (p) می‌شوند و فعالیت‌های آنزیمی آنها فسفریلاسیون پروتئین‌های سوبسترا را کاتالیز می‌کنند (S).

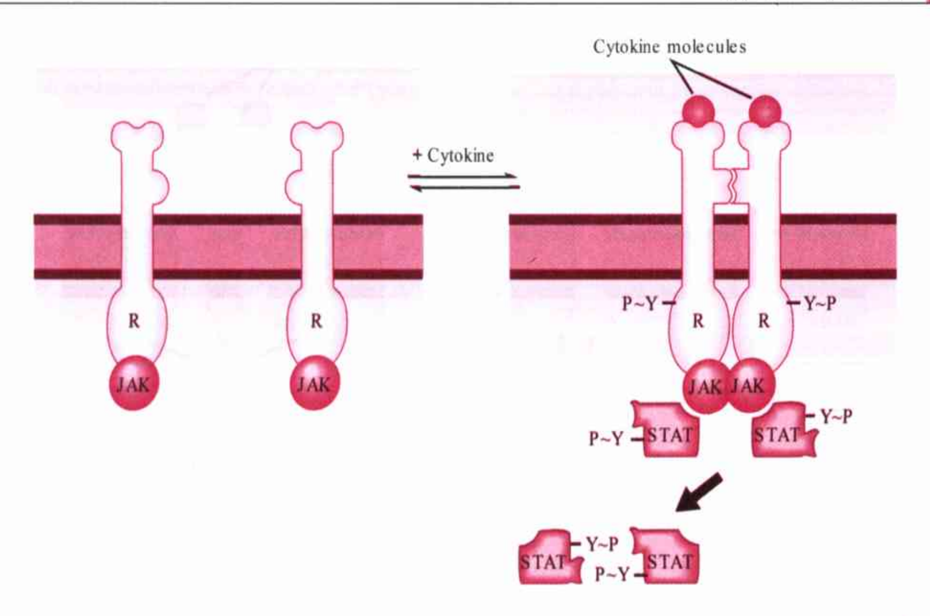
اندوسیتوزی مربوط به قسمت انتهای آکسون منتقل می‌شوند، جایی که گیرنده‌ها توسط فاکتور رشد عصبی از بافت عصب‌دهی شده رها شده و به جسم سلولی هدایت می‌شوند. در جسم سلولی پیام فاکتور رشد به رونویسی عوامل تنظیم‌کننده بیان ژن‌هایی می‌انجامد که کنترل‌کنندهٔ بقای سلول هستند. این روند به طور مؤثری یک پیام حیاتی و بحرانی را از جایگاه آزاد شدن آن به محل تأثیر پیام انتقال می‌دهد و بنابراین در طول یک مسافت طولانی قابل توجه (تا یک متر) در نورون‌های حسی خاص این انتقال انجام می‌شود.

عمل تعدادی از تنظیم‌کننده‌های رشد و تمایز، از جمله TGF-$\beta$، بر روی دستهٔ دیگری از آنزیم‌های گیرنده عرض غشایی است، که نواحی سرین و ترئونین را فسفریله می‌کنند. ANP، (یک تنظیم‌کنندهٔ مهم حجم خون و تون ماهیچه دیوارهٔ عروق) با اثر بر گیرندهٔ عرض غشایی که بخش داخل سلولی آن، یک گوانیلیل سیکلاز تولیدکنندهٔ cGMP است، عمل می‌کند (ادامه مطلب را ببینید). گیرنده‌های هر دو گروه، همانند گیرنده تیروزین کینازهای در شکل‌های دیمری خود فعال هستند.

## گیرنده‌های سیتوکاین

گیرنده‌های سیتوکاین به گروه هتروژنی از لیگاندهای پپتیدی از جمله هورمون رشد، اریتروپوتین، چندین نوع اینترفرون، و تنظیم‌کننده‌های دیگر رشد و تمایز، پاسخ می‌دهند. این گیرنده‌ها از مکانیسمی شبیه به گیرنده تیروزین کینازها استفاده می‌کنند (شکل ۸-۲)، با این تفاوت که در این حالت، فعالیت تیروزین کینازی پروتئین در ذات مولکول گیرنده، نمی‌باشد. در عوض، یک تیروزین کیناز جداگانه از خانوادهٔ جانوس کیناز[1] (JAK) به شکل غیر کووالانسی به گیرنده متصل می‌شود. همانند حالت گیرنده EGF، گیرنده‌های سیتوکین، بعد از اتصال به لیگاند فعال‌کننده دیمریزه شده و باعث فعال‌شدن JAKهای اتصال یافته و فسفریله‌کردن دنباله‌های تیروزینی روی گیرنده می‌شود. تیروزین فسفریله با نشستن بر روی سطح داخل سیتوپلاسمی گیرنده، ضمن اتصال به مجموعه دیگری از پروتئین‌ها که "القاکننده‌های پیام و محرک‌های رونویسی (STATs)"[2] خوانده می‌شوند، مجموعه‌ای از واکنش‌های پیام‌رسانی[3] را آغاز می‌کند. STATهای متصل شده، به وسیلهٔ JAKها فسفریله شده و دو

1- Janus-Kinase
2- Signal transducers and activators of transcription- STATs
3- signaling dance




**شکل ۸-۲.** گیرنده‌های سیتوکین همانند گیرنده‌های تیروزین کیناز دارای قسمت‌های خارج سلولی و داخل سلولی هستند و دیمرها را تشکیل می‌دهند. با این حال، پس از فعال‌شدن توسط یک لیگاند مناسب، مولکول‌های مجزای محرک پروتئین کیناز (JAK) فعال می‌شوند و سبب فسفریلاسیون مبدل‌های پیام و فعال‌شدن مولکول‌های رونویسی (STAT) می‌شوند. سپس دیمرهای STAT به هسته یعنی جایی که رونویسی را تنظیم می‌کنند، نقل مکان می‌نمایند.

مولکول STAT را دیمر می‌کنند (به تیروزین فسفات‌های دیگر متصل می‌شوند) و در نهایت دیمر STAT / STAT، از گیرنده تجزیه شده و به سمت هسته می‌رود، یعنی جایی که بتواند، رونویسی ژن‌های خاص را تنظیم کند.

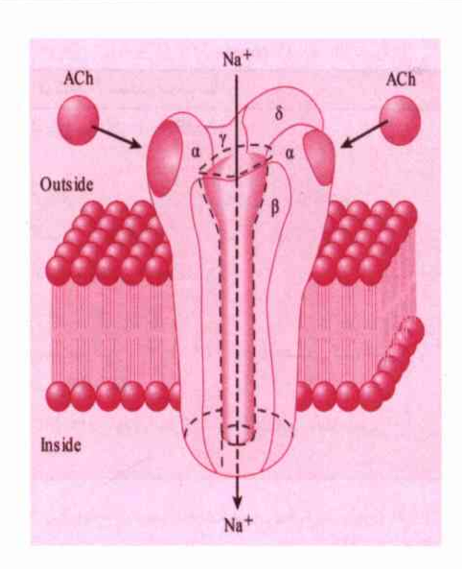
## کانال‌های وابسته به لیگاند و ولتاژ

بسیاری از مفیدترین داروها با تحریک یا مهار اعمال لیگاندهای درون‌زادی، جریان یون‌ها را از طریق کانال‌های غشای پلاسمایی تنظیم می‌کنند. این لیگاندهای طبیعی شامل استیل کولین، سروتونین، GABA و گلوتامات هستند. همه این عوامل میانجی‌های سیناپسی می‌باشند.

هر یک از گیرنده‌های آنها، پیام خود را از عرض غشای پلاسمایی و توسط افزایش هدایت غشایی یون مربوطه منتقل کرده و بدین وسیله باعث تغییر در پتانسیل الکتریکی عرض غشا می‌گردند. برای مثال، استیل کولین باعث بازشدن کانال یونی در گیرندهٔ استیل کولینی نیکوتینی (nAChR) و به موجب آن ایجاد جریان یون سدیم در جهت شیب غلظتی خود به درون سلول و نهایتاً تولید یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی موضعی و به بیان دیگر یک دپلاریزاسیون را سبب می‌شود.

nAChR یکی از شناخته‌شده‌ترین گیرنده‌های سطح سلولی برای هورمون‌ها و یا میانجی‌های عصبی می‌باشد (شکل ۹-۲). یکی از اشکال این گیرنده، مجموعه پنتامر تشکیل شده از چهار زیر واحد پلی‌پپتیدی (مثلاً دو زنجیرهٔ آلفا به اضافه یک زنجیره بتا، یک گاما و یک زنجیرهٔ دلتا که مجموعاً دارای وزن مولکولی ۴۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰۰ می‌باشند) می‌باشند. این پلی‌پپتیدها، هر یک از دو لایه لیپیدی را چهار بار طی می‌کنند و یک ساختار استوانه‌ای با قطر ۱۰ نانومتر را تشکیل می‌دهند. زمانی که استیل کولین به جایگاه‌های اتصالی واقع بر زیرواحدهای آلفا می‌چسبد، یک تغییر فضایی رخ می‌دهد که باعث بازشدن موقت کانال آبی مرکزی شده، با قطر تقریباً ۰/۵nm، که از میان آن یون‌های سدیم از فضای خارج سلولی به درون سلول وارد می‌شوند.

زمان صرف شده بین اتصال آگونیست به یک کانال وابسته به لیگاند تا پاسخ سلولی، می‌تواند اغلب در محدودهٔ هزارم ثانیه باشد. سرعت این مکانیسم پیام‌رسانی به طور قابل توجهی برای انتقال لحظه به لحظهٔ اطلاعات از خلال سیناپس‌ها مهم می‌باشد. کانال‌های یونی وابسته به لیگاند، می‌توانند توسط




**شکل ۹-۲.** گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین (ACh) که یک کانال یونی وابسته به لیگاند است. مولکول گیرنده در قطعه مکعبی شکل غشای پلاسمایی جای گرفته است و مایع خارج سلولی در بالا و سیتوپلاسم در پایین قرار دارند. گیرنده که از ۵ زیرگروه (دو آلفا، یک بتا، یک گاما و یک دلتا) تشکیل شده است، کانال یونی مرکزی خلال غشایی را در هنگامی که ACh به محل خارج سلولی زیر گروه‌های آلفای آن اتصال می‌یابد، باز می‌کند.

چندین مکانیسم شامل فسفریلاسیون و اندوسیتوز تنظیم می‌شوند. در دستگاه عصبی مرکزی، این مکانیسم‌ها در شکل‌پذیری سیناپسی[1] که در یادگیری و حافظه دخیل است، شرکت دارند.

کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ، مستقیماً به نوروترانسمیترها متصل نمی‌شوند بلکه توسط پتانسیل غشایی تحت کنترل قرار می‌گیرند. چنین کانال‌هایی همچنین از اهداف مهم دارو هستند. به عنوان مثال وراپامیل[2] با مهار کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ که در قلب و عضلات صاف وجود دارند، اثرات ضد آریتمی داشته و باعث کاهش فشارخون می‌شود.

## پروتئین‌های G و پیامبرهای ثانویه

بسیاری از لیگاندهای خارج سلولی از طریق افزایش غلظت‌های داخل سلولی پیامبرهای ثانویه، همچون **آدنوزین ´۳، ´۵- مونوفسفات حلقوی (cAMP)**، **یون کلسیم**، یا **فسفواینوزیتیدها**[3] عمل می‌کنند (که در ادامه شرح داده شده‌اند). در بیشتر حالات، آنها از یک دستگاه پیام‌رسانی ترانس ممبران استفاده می‌کنند که دارای سه جزء جداگانه است. اول، لیگاند خارج سلولی، که به طور اختصاصی توسط یک گیرنده سطح سلولی جذب می‌شود. گیرنده آغازکنندهٔ فعالیت پروتئین G که در سطح سیتوپلاسمی غشای پلاسمایی مستقر می‌باشد. سپس پروتئین G فعال شده فعالیت یک عنصر اثرکننده را تغییر می‌دهد که معمولاً یک آنزیم یا کانال یونی است. این عنصر سپس غلظت پیامبر ثانویه داخل سلولی را تغییر می‌دهد. آنزیم اثرکننده cAMP، آدنیلیل سیکلاز می‌باشد که یک پروتئین غشایی تبدیل‌کننده آدنوزین تری‌فسفات داخل سلولی (ATP) به cAMP است. پروتئین G مربوطه یا Gs، آدنیلیل سیکلاز را زمانی تحریک می‌کند که خود توسط هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی فعال شده باشد. که این عمل فعال‌شدن از طریق گیرنده‌های خاص پیوند یافته با پروتئین‌های G انجام می‌پذیرد. چندین مثال برای چنین گیرنده‌هایی وجود دارند که شامل بتاآدرنورسپتورها، گیرنده‌های گلوکاگون، گیرنده‌های تیروتروپین و چندین زیر مجموعهٔ خاص از گیرنده‌های دوپامین و سروتونین می‌باشند.

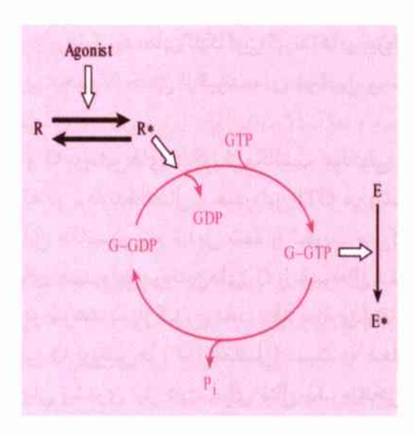
Gs و G پروتئین‌های دیگر، از مکانیسم مولکولی استفاده می‌کنند که در بردارندهٔ اتصال و هیدرولیز GTP می‌باشد (شکل ۱۰-۲). این مکانیسم پیام تبدیل شده را تقویت می‌کند. این واکنش‌های هیدرولیز پروتئین‌های G را غیرفعال نموده اما می‌تواند در سرعت بسیار کم رخ دهد. بطور مؤثری انتقال پیام با فعال کردن G پروتئین‌ها (GTP متصل) نسبت به فعال شدن گیرنده زمان بیشتری نیاز دارد. برای مثال یک میانجی عصبی همچون نوراپی‌نفرین می‌تواند، گیرندهٔ غشایی خود را برای فقط چند هزارم ثانیه اشغال کند. با وجود این، زمان این پدیده موجب تولید یک مولکول Gs متصل به GTP شد، طول مدت فعالیت آدنیلیل سیکلاز به جای اینکه به میل ترکیبی گیرنده و نوراپی‌نفرین وابسته باشد، به طول مدت اتصال GTP به Gs بستگی دارد. به واقع، همانند پروتئین‌های G دیگر، Gs متصل با GTP می‌تواند برای ده‌ها ثانیه فعال باقی بماند، و به خوبی پیام اصلی را تقویت کند. این مکانیسم همچنین به بیان مکانیسم پیام‌رسانی توسط G پروتئین‌ها که ایجادکننده پدیدهٔ گیرنده‌های یدکی است (که قبلاً توصیف شدند) کمک می‌کند. خانوادهٔ G پروتئین‌ها شامل چندین زیر خانواده متفاوت از نظر عملکردی می‌باشد (جدول ۱-۲)، و هر کدام واسطه اثرات مجموعه خاصی

1- Synaptic plasticity
2- Verapamil
3- Phosphoinositide

جدول ۱-۲ G پروتئین‌ها، گیرنده‌ها و اثرکننده‌های آنها

| G پروتئین | گیرنده جهت | اثرکننده/ مسیر پیام‌رسانی |
|---|---|---|
| $G_s$ | آمین‌های β- آدرنرژیک، گلوکاگون، هیستامین، سروتونین، و بسیاری از سایر هورمون‌ها | آدنیل سیکلاز ↑ ← cAMP↑ |
| $G_{i1}$، $G_{i2}$ و $G_{i3}$ | آمین‌های آدرنرژیک $\alpha_2$ استیل‌کولین (موسکارینی)، اوپیوئیدها، سروتونین، و سایرین | گوناگون، از جمله: آدنیل سیکلاز ↓ ← cAMP↓ گشودن کانال‌های $K^+$ ← ضربان قلب ↓ |
| $G_{olf}$ | بوها (اپیتلیوم بویایی) | آدنیل سیکلاز ↑ ← cAMP↑ |
| $G_o$ | ناقلین در مغز (هنوز مشخصاً شناسایی نشده‌اند) | هنوز آشکار نیست |
| $G_q$ | استیل‌کولین (موسکارینی)، بومبزین، سروتونین ($5\text{-}HT_{1c}$) و بسیاری دیگر | فسفولیپاز C↑ ← $IP_3$↑، دی‌آسیل گلیسرول، $Ca^{2+}$ سیتوپلاسمیک |
| $G_{t1}$ و $G_{t2}$ | فوتون‌ها (رودوپسین و اپسین‌های رنگی در سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی شبکیه) | cGMP فسفودی‌استراز ↑ ← cGMP↓ (القاء نوری) |

cAMP= مونوفسفات آدنوزین حلقوی؛ cGMP= گوانوزین مونوفسفات حلقوی.

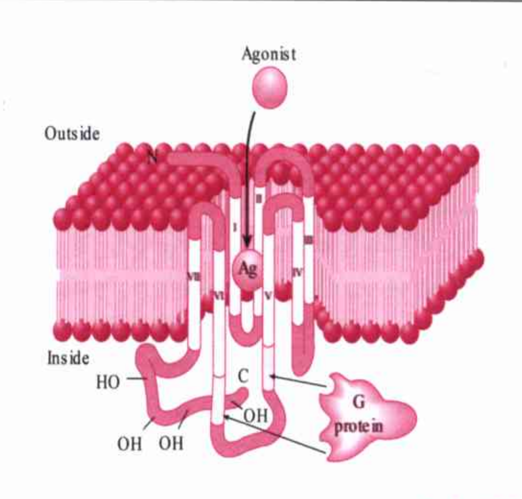



**شکل ۱۰-۲.** چرخه فعال‌سازی ـ غیرفعال‌سازی نوکلئوتید وابسته به گوانین پروتئین‌های G. آگونیست سبب فعال‌شدن گیرنده ($R \to R^*$) می‌شود که سبب پیشبرد آزادسازی GDP از پروتئین G (G) شده و اجازه ورود GTP به محل اتصال نوکلئوتیدی را می‌دهد. در وضعیت اتصال به GTP (G/GTP)، پروتئین G فعالیت آنزیم اثرکننده یا کانال یونی ($E \to E^*$) را تنظیم می‌کند. پیام با هیدرولیز GTP خاتمه می‌یابد و به دنبال آن بازگشت سیستم به وضعیت غیرتحریکی رخ می‌دهد. پیکان‌های باز نشانهٔ اثرات تنظیمی هستند ($P_i$، فسفات غیرآلی).

از گیرنده‌ها بر گروه جداگانه‌ای از اثرکننده‌ها هستند. توجه کنید که یک لیگاند درون‌زاد (مثل نوراپی‌نفرین، استیل کولین و سروتونین (که در جدول ۱-۲ فهرست شده‌اند) می‌توانند به گیرنده‌هایی که با انواع مختلفی از G- پروتئین‌ها پیوند دارند، متصل شوند و آنها را فعال کنند. مشخصاً چنین لیگاندی باعث فعال‌شدن گیرنده‌های مختلف وابسته به پروتئین G در سلول‌های مختلف می‌شود. برای نمونه، بدن برای پاسخ‌دادن به خطر، از هر دو کاتکول آمین نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین برای افزایش تعداد ضربان قلب و ایجاد تنگی عروق خونی پوست، به ترتیب با عمل بر آدرنورسپتورهای β متصل به G پروتئین از نوع Gs و آدرنوسپتورهای $\alpha_1$ متصل به Gq استفاده می‌کند. لیگاندها نیز فرصت‌هایی را در پیشرفت داروها ایجاد می‌کنند (در ادامه، دسته‌های گیرنده‌ها و پیشرفت داروها را مطالعه کنید).

گیرنده‌های متصل به G پروتئین‌ها (GPCRs) به یک خانوادهٔ "هفت بار گذشته از ترانس ممبران"[1] (7-TM) یا گیرنده‌های سرپنتین[2] تعلق دارد، زیرا با هفت بار عبور زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی، گیرنده ظاهری همچون "مار"[3] پیدا کرده است (شکل ۱۱-۲). گیرنده‌های آمین‌های آدرنرژیک، سروتونین، استیل کولین (موسکارینی‌ها و نه نیکوتینی‌ها)، تعدادی هورمون‌های پپتیدی، مواد معطر و حتی گیرنده‌های سیستم بینایی (واقع در سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی شبکیه) همگی به خانوادهٔ GPCR تعلق دارند. همگی از یک پیش‌ساز تکاملی مشترک مشتق شده‌اند. تعداد کمی از GPCRها (مانند $GABA_B$ و گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات) جهت انجام نقش خود نیازمند تشکیل هومودیمرها (کمپلکس‌های متشکل از دو رسپتور پلی‌پپتیدی مشابه) یا هترودیمرهای ثابت (کمپلکس‌های متشکل از ایزوفرم‌های مختلف) هستند. به هر حال برخلاف گیرنده‌های

1- Seven-transmembrane
2- Serpentine
3- Snake




**شکل ۱۱-۲.** توپولوژی ترانس ممبران یک گیرنده مارپیچی. انتهای آمینی (N) گیرنده، خارج سلولی (بالای سطح غشا) و انتهای کربوکسیلی آن (C) داخل سلولی می‌باشد. دو انتها توسط یک زنجیره پلی‌پپتیدی که ۷ مرتبه از صفحه غشایی عبور می‌کند، به یکدیگر مرتبط هستند. بخش‌های هیدروفوب تراس ممبران (کم‌رنگ) با اعداد رومی (I-VII) مشخص شده‌اند. آگونیست (Ag) از مایع خارج سلولی به گیرنده می‌رسد و به محلی که توسط نواحی ترانس ممبران گیرنده پروتئین احاطه شده است، اتصال می‌یابد. پروتئین‌های G با نواحی سیتوپلاسمی گیرنده به ویژه با قوس سوم بین نواحی خلال غشایی V و VI وارد تعامل می‌شوند. دم انتهایی سیتوپلاسمی گیرنده دارای دنباله‌های متعدد سرین و ترئونین است که گروه هیدروکسیل (OH−) آنها می‌تواند فسفریله شود. این فسفریلاسیون ممکن است با کاهش تعامل گیرنده ـ پروتئین G همراه باشد.

سیتوکاینی و تیروزین کینازی، اغلب GPCRs به نظر می‌رسد می‌توانند به صورت یک مونومر عمل کنند.

GPCRs می‌تواند از راه‌های مختلفی به آگونیست متصل شوند اما تمام آن از یک راه مشترک سبب عبور پیام از خلال غشاء سلول می‌شوند. اتصال آگونیست (برای مثال کاتکول‌آمین یا استیل کولین که در شکل ۱۱-۲ نشان داده شده است) سبب بروز تغییرات ساختاری در غشاء می‌شود به نوعی که انتهای مارپیچ گیرنده ترانس ممبران تقریباً به میزان ۱ نانومتر نسبت به شرایطی که گیرنده غیرفعال است گسترده‌تر شده، این کاهش تمایل G پروتئین‌ها سبب کنار رفتن GTP و جایگزین شدن GTP به جای آن می‌شود (این پدیده از آن جهت رخ می‌دهد که غلظت CTP بسیار بیشتر از GDP در سیتوپلاسم سلولی است.

فرم G پروتئین متصل به GTP از گیرنده جدا شده و سیگنال‌های پایین‌دستی در سلول را به جریان می‌اندازد. بنابراین پروتئین GPCR-G سبب بروز تغییرات ساختاری در پروتئین‌ها شده که سبب می‌شود آگونیست‌ها به صورت مؤثری موجب تحریک واکنش‌های تغییر نوکلئوتیدی شده و فرم G پروتئین غیرفعال (متصل به GDP) را به فرم فعال (متصل به GTP) تغییر دهند (شکل ۱۱-۲).

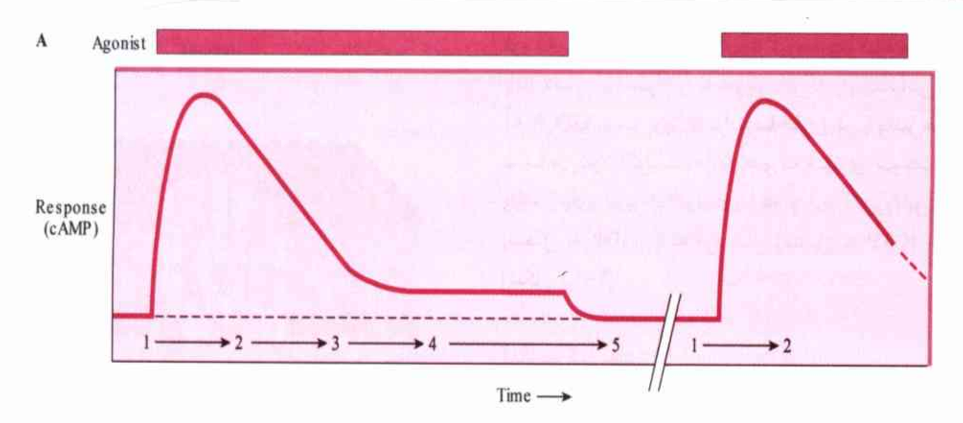
## تنظیم گیرنده

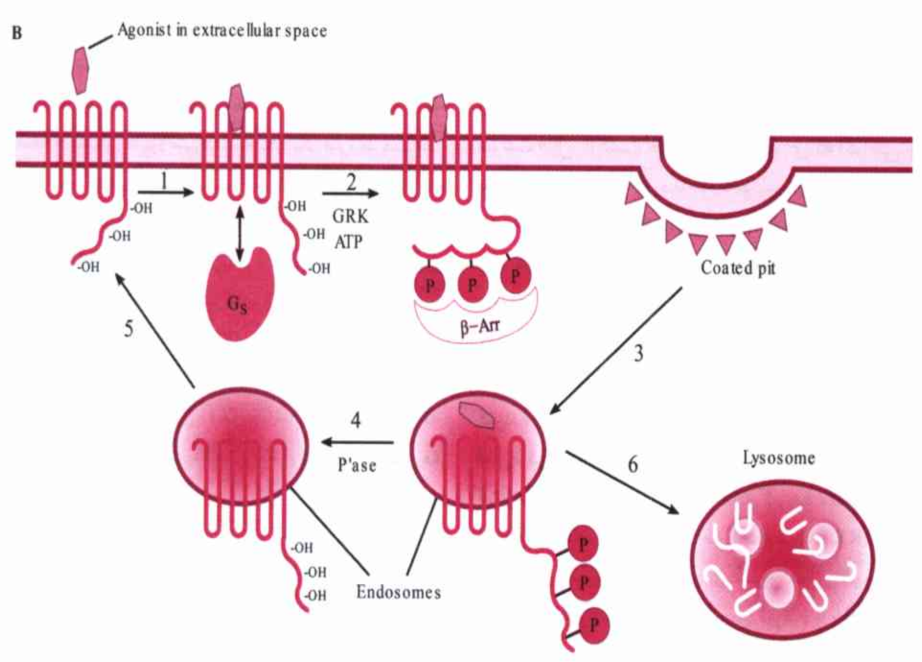
پاسخ‌های ایجاد شده با واسطه G پروتئین، داروها و آگونیست‌های هورمونی، اغلب طی زمان کاهش می‌یابند (شکل ۱۲A-۲). بعد از رسیدن به یک سطح بالای اولیه (مثل تجمع cAMP سلولی، ورود یون سدیم، قابلیت انقباض و غیره)، پاسخ طی ثانیه‌ها یا دقایقی کاهش می‌یابد، حتی اگر آگونیست به طور پیوسته حضور داشته باشد. این "**حساسیت‌زدایی**"[1] اغلب به سرعت قابل بازگشت خواهد بود. به طوری که اگر طی چند دقیقه بعد از اتمام مجدداً در معرض آگونیست قرار گیرد، یک پاسخ مشابه با پاسخ اولیه ایجاد می‌کند.

مکانیسم حساسیت‌زدایی سریع گیرنده‌های متصل به G پروتئین اغلب با مشارکت فسفریلاسیون گیرنده انجام می‌شود، که به صورت غیر حساس شدن سریع گیرنده بتا آدرنوسپتور (شکل ۱۲B-۲) نشان داده شده است. تغییر در آرایش فضایی گیرنده که خود ناشی از آگونیست می‌باشد، باعث اتصال گیرنده، فعال‌شدن و عمل‌کردن آن به عنوان سوبسترا برای خانواده‌ای از کینازهای گیرندهٔ ویژه، که کینازهای گیرنده متصل به G پروتئین (GRKs)[2] نامیده می‌شوند، می‌گردد سپس GRK فعال شده دنباله‌های سرین را در انتهای کربوکسیلی گیرنده، فسفریله می‌کند. حضور فسفوسرین‌ها تمایل گیرنده را برای اتصال به یک پروتئین سومی به نام $\beta$- ارستین[3] افزایش می‌دهد. اتصال $\beta$- ارستین، به خمیدگی‌های سیتوپلاسمی گیرنده، توانایی گیرنده را برای تعامل با $G_s$ کاهش می‌دهد و بدین وسیله پاسخ آگونیست کاهش می‌یابد (به معنای تحریک آدنیلیل سیکلاز). متعاقب حذف آگونیست، فعال‌سازی GRK پایان می‌یابد و پدیدهٔ حساسیت‌زدایی، می‌تواند توسط فسفاتازهای سلولی معکوس شود.

در مورد بتا آدرنورسپتورها و بسیاری از گیرنده‌های GPCRs دیگر، اتصال $\beta$ ارستین، اندوسیتوز گیرنده‌ها را از غشای

1- Desensitization
2- G protein-coupled receptor kinases (GRKs)
3- $\beta$-arrestin




**شکل ۱۲-۲.** حساسیت‌زدایی سریع، بازگشت حساسیت و تنظیم کاهشی بتا آدرنوسپتورها. **A.** پاسخ به آگونیست بتا آدرنوسپتور (محور عمودی) در برابر زمان (محور افقی). (اعداد به مراحل عمل گیرنده در B اشاره دارند) مواجهه سلول‌ها با آگونیست (که با خط کم‌رنگ مشخص شده) سبب پاسخ cAMP می‌شود. کاهش پاسخ cAMP در حضور مداوم آگونیست دیده می‌شود؛ این "حساسیت‌زدایی" مشخصاً در مدت چند دقیقه رخ می‌دهد. اگر آگونیست پس از مدت کوتاهی برداشته شود (معمولاً چند تا ده‌ها دقیقه) که با خط‌چین روی محور افقی نشان داده شده است)، سلول‌ها می‌توانند پس از اضافه‌نمودن آگونیست (خط کم‌رنگ دوم) پاسخ کامل نشان دهند. این بازگشت حساسیت، در صورتی که سلول‌ها به کرات یا در یک دورهٔ زمانی طولانی در معرض آگونیست قرار بگیرند، دیگر رخ نخواهد داد. **B.** اتصال آگونیست به گیرنده‌ها، پیام‌رسانی را با تسریع تعامل گیرنده با پروتئین‌های G ($G_s$) واقع بر سیتوپلاسم آغاز می‌کند. در مرحله ۱ در نمودار، گیرنده‌های فعال شده توسط آگونیست، توسط گیرنده کینازی جفت شده با پروتئین G(GPK) فسفریله می‌شوند و مانع تعامل گیرنده با $G_s$ شده و اتصال با یک پروتئین متفاوت یعنی بتا آرستین ($\beta$-Arr) را به گیرنده پیش می‌برد (مرحله ۲). مجموعه گیرنده ـ ارستین به حفرات پوشش‌دار اتصال می‌یابد و سبب پیشبرد ورود گیرنده می‌شود (مرحله ۳). جداشدن آگونیست از گیرنده‌های داخلی از تمایل $\beta$-Arr می‌کاهد و سبب دفسفریلاسیون گیرنده‌ها توسط فسفاتاز (P´ase، مرحله ۴) و بازگشت گیرنده‌ها به غشای پلاسمایی می‌شود (مرحله ۵)؛ این وقایع با هم سبب بازگشت مؤثر حساسیت پاسخدهی سلولی می‌شوند. تماس مکرر یا طولانی سلول‌ها با آگونیست سبب انتقال گیرنده‌های داخل شده به لیزوزوم‌ها می‌شود (مرحله ۶) و به پیشبرد تنظیم کاهش گیرنده می‌انجامد نه بازگشت حساسیت آن.

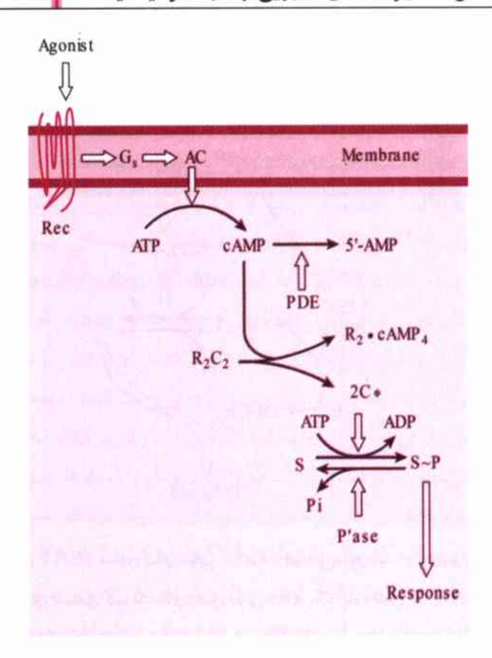
پلاسمایی تسریع می‌کند. اندوسیتوز گیرنده‌ها، دفسفریلاسیون آنها را به پیش می‌برد و این کار از طریق فسفاتازهای گیرنده که با غلظت‌های بالایی در غشاهای اندوزوم قرار دارند و گیرنده‌هایی که بعداً به غشای پلاسمایی بر می‌گردند، انجام می‌شود. این امر به توصیف توانایی سلول‌ها در بهبود بخشیدن پاسخ‌دهی به پیام‌رسانی با واسطه گیرنده، کمک می‌کند، چرا که این گیرنده به مراتب کارآیی بیشتری را پس از حساسیت‌زدایی بر اثر آگونیست از خود نشان می‌دهند. چندین گیرندهٔ GPCRs، شامل بتاآدرنوسپتورها، در صورتی که به طور مداوم فعال بمانند، بعد از اندوسیتوز به لیزوزوم‌ها می‌روند و تجزیه می‌شوند. این پدیده به طور کارآمدی، (برخلاف قبل) پاسخ‌دهی سلولی را کاهش می‌دهد که شبیه پدیدهٔ تنظیم کاهشی توصیف شده در صفحات قبل جهت گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی است. بنابراین بسته به گیرنده خاص و مدت فعال‌شدن، اندوسیتوز می‌تواند، در بهبود سریع یا تضعیف طولانی مدت پاسخ‌دهی سلولی مشارکت کند (شکل ۱۲B-۲).

## پیامبرهای ثانویه اثبات شده

### A. آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP)

cAMP به عنوان یک پیامبر ثانویهٔ داخل سلولی، پاسخ‌های هورمونی متعددی همچون به حرکت در آوردن انرژی ذخیره شده، شکسته‌شدن کربوهیدرات‌ها در کبد یا تری‌گلیسیریدها در سلول‌های چربی تحریک شده (توسط کاتکول آمین‌های مقلد بتا آدرنالین)، حفظ آب توسط کلیه (توسط وازوپرسین)، تنظیم تعادل یون کلسیم (توسط هورمون پاراتیروئید) و افزایش میزان و قدرت انقباض ماهیچه قلب (توسط کاتکول آمین‌های مقلد بتاآدرنالین)، در عین حال تولید استروئیدهای جنسی و آدرنال (در پاسخ به هورمون محرک فولیکول و کورتیکوتروپین)، استراحت ماهیچه صاف و بسیاری از پدیده‌های درون‌ریز و عصبی را بر عهده دارد.

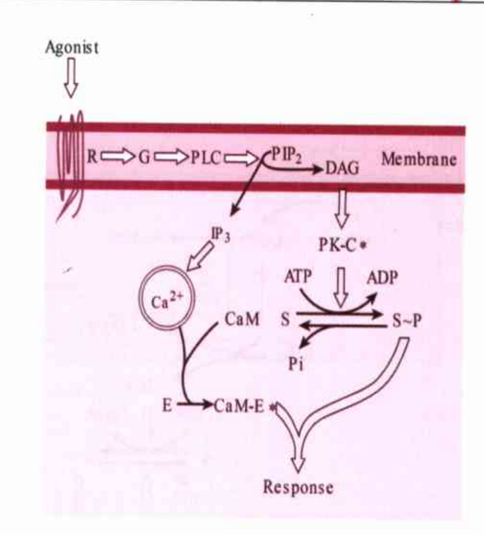
cAMP بیشتر اثراتش را از طریق تحریک کینازهای پروتئینی وابسته به cAMP (شکل ۱۳-۲) اعمال می‌کند. این کینازها از یک دیمر تنظیمی متصل شونده به cAMP (R) و دو زنجیره کاتالیتیک (C) تشکیل شده‌اند. زمانی که cAMP به دیمر R متصل می‌شود، زنجیره‌های C فعال، رها شده و به درون سیتوپلاسم و هسته منتشر می‌شوند و در آن جا فسفات را از ATP به سوبسترای پروتئینی مناسب که اغلب آنزیم‌ها هستند، منتقل می‌کنند. اختصاصی‌بودن اثرات تنظیمی cAMP به خاطر سوبستراهای پروتئینی مجزای کینازهاست که در سلول‌های مختلف بیان می‌شود. برای مثال، کبد از کیناز فسفریلاز و




**شکل ۱۳-۲.** مسیر پیام‌رسان ثانویه cAMP. پروتئین‌های کلیدی شامل گیرنده‌های هورمونی (Rec)، پروتئین G تحریکی ($G_s$)، آدنیلیل سیکلاز کاتالیتیک (AC)، فسفودی‌استرازها (PDE) که cAMP را هیدرولیز می‌کند، کینازهای وابسته به cAMP به همراه اجزا تنظیم‌کننده (R) و کاتالیتیک (C)، سوبستراهای پروتئینی (S) کیناز و فسفاتازها (P´ase) هستند که فسفات را از سوبسترای پروتئینی برمی‌دارند. پیکان‌های توخالی اثرات تنظیم‌کننده را نشان می‌دهند.

گلیکوژن سنتاز غنی است که این آنزیم‌ها توسط فسفریلاسیون وابسته به cAMP به صورت متقابل باعث ذخیره و رهاشدن کربوهیدرات‌ها می‌شوند.

زمانی که محرک هورمونی متوقف می‌شود، اعمال داخل سلولی cAMP از طریق یک سری آنزیم‌ها متوقف می‌گردند. فسفریلاسیون سوبستراهای آنزیمی که توسط cAMP تحریک شده، به سرعت توسط یک گروه از فسفات‌های اختصاصی و غیراختصاصی معکوس می‌شود. cAMP، به وسیلهٔ چندین فسفودی‌استراز نوکلئوتید حلقوی به ́5-AMP تجزیه می‌شود (شکل ۱۳-۲، PDE). میلرینون یک مهارکننده انتخابی فسفودی‌استراز نوع ۳ که در سلول‌های قلبی بیان می‌شود، جهت درمان بیماری نارسایی حاد قلبی به تأیید رسیده است. مهار رقابتی تجزیهٔ cAMP توسط کافئین، تئوفیلین و سایر متیل گزانتین‌ها، باعث تولید اثرات آنها می‌گردد (فصل ۲۰ را ببینید).




**شکل ۱۴-۲.** مسیر پیام‌رسانی $Ca^{2+}$ ـ فسفواینوزیتید. پروتئین‌های کلیدی شامل گیرنده‌های هورمونی (R)، یک پروتئین G (G)، یک فسفولیپاز C اختصاصی فسفواینوزیتید (PLC)، سوبسترای پروتئین کیناز C کینازی (S)، کالمودولین (CaM) و آنزیم‌های متصل به کالمودولین (E) از جمله کینازها، فسفودی‌استرازها و ... هستند. (PIP2، فسفواینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ بی‌فسفات، DAG، دی‌آسیل گلیسرول؛ $IP_3$، اینوزیتول تری‌فسفات. ستاره نشانهٔ حالت فعال و پیکان‌های توخالی نشانهٔ اثرات تنظیمی است).

### B. کلسیم و فسفواینوزیتیدها

دستگاه پیام‌رسان دومی که به خوبی مطالعه شده است، شامل تحریک هیدرولیز فسفواینوزیتیدهاست (شکل ۱۴-۲). برخی از هورمون‌ها، نوروترانسمیترها و فاکتورهای رشدی که سبب برانگیختن این مسیر می‌شوند به گیرنده‌هایی که به پروتئین‌های G متصل هستند، الحاق می‌یابند در حالی که بقیه به گیرنده‌های تیروزین کیناز متصل می‌شوند. در همه موارد، مرحلهٔ اصلی، تحریک یک آنزیم غشایی یعنی فسفولیپاز C (PLC) است که بخش فسفولیپیدی کوچکی از غشای پلاسمایی یعنی فسفاتیدیل اینوزیتول -۴، ۵ بیس‌فسفات ($PIP_2$) را به دو پیامبر ثانویه **دی‌آسیل گلیسرول (DAG)** و اینوزیتول ۱، ۴ و ۵ تری‌فسفات ($IP_3$ یا $InsP_3$) تجزیه می‌کند. دی‌آسیل گلیسرول به غشا می‌چسبد و در آن جا یک پروتئین کیناز حساس به فسفولیپید و کلسیم پروتئین کیناز C را، فعال می‌کند. $IP_3$ محلول در آب است و در سیتوپلاسم منتشر شده و سبب آزادسازی $Ca^{2+}$ از طریق اتصال به کانال‌های کلسیمی وابسته به لیگاند در غشاهای محدودکننده وزیکول‌های ذخیره‌ای داخلی می‌شود. افزایش غلظت سیتوپلاسمی $Ca^{2+}$ حاصل بازشدن تسریع یافته این کانال‌ها توسط $IP_3$ است و خود سبب تسریع اتصال $Ca^{2+}$ به پروتئین کالمودولین متصل‌شونده به کلسیم می‌شود که فعالیت‌های سایر آنزیم‌ها از جمله پروتئین کینازهای وابسته به کلسیم را تنظیم می‌کند.

مسیر پیام‌رسانی فسفواینوزیتید با پیام‌برهای ثانویه و پروتئین کینازهای متعدد خود، پیچیده‌تر از مسیر cAMP می‌باشد. برای مثال، انواع مختلف سلولی ممکن است دارای یک کیناز وابسته به کلسیم و کالمودولین یا بیشتر با اختصاصیت محدود سوبسترایی (مثلاً کیناز زنجیره سبک میوزین) به همراه یک کیناز عمومی وابسته به کلسیم و کالمودولین باشند، که می‌تواند انواع وسیعی از سوبستراهای پروتئینی را فسفریله کند. به علاوه، حداقل ۹ پروتئین کیناز مختلف از لحاظ ساختاری شناسایی شده‌اند.

مکانیسم‌های متعددی همانند آنچه در مسیر cAMP وجود دارد، می‌توانند سبب قطع یا ختم پیام‌رسانی در این مسیر شوند، $IP_3$ با دفسفریلاسیون غیرفعال می‌شود؛ سپس دی‌آسیل گلیسرول با به دست آوردن اسید فسفاتیدیک فسفریله شده و به فسفولیپید تبدیل می‌شود و یا دآسیله شده و اسید آراشیدونیک را می‌سازد؛ $Ca^{2+}$ به طور فعال توسط پمپ‌های کلسیمی از سیتوپلاسم برداشت می‌شود.

مواد مذکور و سایر عناصر غیرگیرنده‌ای مسیر پیام‌رسانی کلسیم ـ فسفواینوزیتید، در فارماکولوژی اهمیت قابل توجهی دارند. برای مثال، یون لیتیوم که در درمان اختلالات دوقطبی (مانیا ـ افسردگی) استفاده می‌شود بر متابولیسم سلولی فسفواینوزیتیدها اثر می‌گذارد (فصل ۲۹ را ببینید).

### C. گوانوزین منوفسفات حلقوی (cGMP)

برخلاف cAMP که حامل منحصر بفرد انواع پیام‌هاست، cGMP تنها در انواع معدودی از سلول‌ها دارای نقش پیام‌رسانی است. مکانیسم مبدل پیام مبتنی بر cGMP در مخاط روده و عضلات صاف عروقی، بسیار همراستا با مکانیسم پیام‌رسانی با واسطه cAMP عمل می‌کنند. لیگاندهایی که توسط گیرنده‌های سطح سلول رصد می‌شوند، گوانیلیل سیکلاز را تحریک می‌کنند تا cGMP بسازد و cGMP با تحریک یک پروتئین کیناز وابسته به cGMP عمل می‌کند. اثرات cGMP در این سلول‌ها با تجزیه آنزیمی نوکلئوتید حلقوی و دفسفریلاسیون سوبستراهای کینازی، خاتمه می‌یابد.

افزایش غلظت cGMP سبب شل‌شدن عضله صاف عروقی توسط مکانیسم کینازی می‌شود که به دفسفریلاسیون زنجیرهٔ سبک میوزین می‌انجامد (شکل ۲-۱۲ را ببینید). در این سلول‌های عضله صاف، ساخت cGMP با دو مکانیسم پیام‌رسانی ترانس ممبران که با بکارگیری دو گوانیلیل سیکلاز مختلف انجام می‌شود، افزایش می‌یابد. پپتید ناتریورتیک دهلیزی (یک هورمون پپتیدی خون‌زاد)، سبب تحریک گیرنده ترانس ممبران از طریق اتصال به بخش خارج سلولی آن می‌شود و لذا فعالیت گوانیلیل سیکلاز را که در بخش داخل سلولی گیرنده جای دارد، تحریک می‌کند. مکانیسم دوم میانجی‌گری پاسخ به اکسید نیتریک (NO؛ فصل ۱۹ را ببینید) را بر عهده دارد که در سلول‌های اندوتلیال عروقی و در پاسخ به عوامل طبیعی متسع کننده عروقی از جمله استیل‌کولین و هیستامین، تولید می‌شود. اکسید نیتریک پس از ورود به سلول هدف، به گوانیلیل سیکلاز سیتوپلاسمی متصل شده و آن را فعال می‌کند (شکل ۲-۱۹ را ببینید). تعدادی از داروهای مفید متسع کننده عروقی از جمله نیتروگلیسرین و سدیم نیتروپروساید که در درمان ایسکمی قلبی و فشارخون بالای حاد استفاده می‌شوند، از طریق تولید یا تقلید اثر اکسید نیتریک، عمل می‌نمایند. سایر داروها با مهار فسفودی‌استرازهای اختصاصی سبب اتساع عروقی می‌شوند و لذا با تجزیه متابولیکی cGMP تداخل می‌کنند. یکی از چنین داروهایی، سیلدنافیل است که در درمان اختلال نعوظ کاربرد دارد (فصل ۱۲ را ببینید).

## اثر متقابل میان مکانیسم‌های پیام‌رسانی

مسیرهای پیام‌رسانی کلسیم ـ فسفواینوزیتید و cAMP در برخی سلول‌ها با یکدیگر متضاد و در برخی دیگر به صورت مکمل یکدیگر اثر می‌کنند. برای مثال داروهای وازوپرسور که سبب انقباض عضله صاف می‌شوند، از طریق متابولیزاسیون $Ca^{2+}$ با واسطهٔ $IP_3$ اثر می‌کنند، در حالی که داروهایی که سبب شل‌شدن عضله صاف می‌شوند غالباً از طریق افزایش cAMP عمل می‌نمایند. در مقابل، پیام‌رسان‌های ثانویه cAMP و فسفواینوزیتید برای تحریک آزادسازی گلوکز از کبد با یکدیگر همکاری می‌کنند.

## فسفریلاسیون: یک مسیر مشترک

تقریباً همه پیام‌های پیامبر ثانویه با فسفریلاسیون برگشت‌پذیر همراهند، که دو عملکرد اصلی در پیام‌رسانی دارد: تقویت و تنظیم انعطاف‌پذیر. در **تقویت** همانند GTP متصل شده به یک پروتئین G، چسبندگی یک گروه فسفوریل به دنبالهٔ سرین، ترئونین یا تیروزین سبب تقویت شدید پیام تنظیمی اولیه با ضبط حافظه مولکولی از فعال‌شدن مسیر می‌شود؛ دفسفریلاسیون حافظه را پاک می‌کند و زمان طولانی‌تری نسبت به آنچه برای تجزیه یک لیگاند آلوستریک لازم است، مورد نیاز می‌باشد. در **تنظیم انعطاف‌پذیر**، ویژگی‌های متفاوت سوبسترای پروتئین کینازهای متعدد تنظیم شده توسط پیام‌برهای ثانویه، انشعاباتی در مسیرهای پیام‌رسانی ایجاد می‌کند که ممکن است به طور مستقل تنظیم شوند. بدین طریق، cAMP، $Ca^{2+}$ یا سایر پیامبرهای ثانویه، می‌توانند از وجود یا فقدان یک کیناز اختصاصی یا سوبسترای آن برای تولید اثرات بسیار متفاوت در انواع مختلف سلولی، استفاده کنند. مهارکننده‌های پروتئین کینازها عوامل دارویی بالقوه‌ای به ویژه در بیماری‌های نئوپلاستیک هستند. تراستوزوماب که یک آنتی‌بادی آنتاگونیزه کنندهٔ پیام گیرنده فاکتور رشد است (قبلاً توضیح داده شد) یک داروی مؤثر در درمان سرطان پستان می‌باشد. مثال دیگری از این رویکرد عمومی ایماتینیب می‌باشد، که یک مولکول مهاری کوچک برای تیروزین کیناز سیتوپلاسمی AbI است و توسط مسیرهای پیام‌رسانی فاکتور رشد فعال می‌شود. به نظر می‌رسد ایماتینیب در درمان لوسمی میلوژن مزمن بسیار مؤثر باشد. لوسمی میلوژن مزمن حاصل جابجایی کروموزومی است و سبب تولید یک پروتئین اتصالی فعال Bcr/Abl در سلول‌های خونساز می‌شود.

# دسته‌های مختلف گیرنده و گسترش دارویی

وجود یک گیرنده دارویی اختصاصی معمولاً حاصل مطالعات **ارتباط ساختار ـ اثر** گروهی از عوامل شبه دارویی هستند که اثر آن را تقلید یا خنثی می‌کنند. بنابراین، اگر یک سری از آگونیست‌های مشابه، در ایجاد دو اثر مجزا، قدرت مشابهی داشته باشند، احتمال آنکه دو اثر یاد شده با میانجی‌گری مولکول‌های گیرنده مشابه یا یکسان صورت گرفته باشد، وجود دارد. به علاوه، اگر گیرنده‌های یکسان هر دو اثر را میانجی‌گری کنند، یک آنتاگونیست رقابتی سبب مهار هر دو پاسخ با $K_i$ مشابه خواهد شد و آنتاگونیست رقابتی دوم سبب مهار هر دو پاسخ با $K_i$ مشخصه خود خواهد شد. بنابراین، مطالعاتی که روی ارتباط میان ساختار و فعالیت یک سری از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها انجام شده، می‌توانند گونه‌های گیرنده‌ای را که میانجی پاسخ‌های فارماکولوژیک هستند، شناسایی نمایند.

روش تجربی مشابهی، می‌تواند نشان دهد که اثرات مشاهده شده یک دارو با واسطهٔ گیرنده‌های **مختلف** انجام می‌پذیرد. در این حالت، اثراتی که با واسطهٔ انواع گیرنده‌ها انجام می‌شود، می‌تواند رده‌های قدرتی مختلفی را میان آگونیست‌ها و مقادیر مختلف $K_i$ برای هر آنتاگونیست رقابتی، به معرض نمایش بگذارد.

روند تکامل در همه جا، انواع بسیار متنوعی از گیرنده‌ها را ایجاد کرده است که برای میانجی‌گری پاسخ‌ها به هر پیام شیمیایی مشخصی، عمل می‌کنند. در برخی موارد، یک ماده شیمیایی بر روی دسته‌های مختلفی از گیرنده کاملاً متمایز از نظر ساختاری عمل می‌کند. برای مثال، استیل‌کولین از کانال‌های یونی با دروازهٔ لیگاندی (AChRs نیکوتینی) برای آغاز یک پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی سریع (میلی ثانیه) (EPSP) در نورون‌های پس‌عقده‌ای استفاده می‌کند. همچنین استیل‌کولین دسته مجزایی از گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G (AChRs موسکارینی) را فعال می‌کند که واسطه پاسخ‌دهی نورون‌های مشابه به EPSP سریع هستند. به علاوه، هر دسته ساختاری معمولاً دارای زیرمجموعه‌ای از انواع متعدد گیرنده‌هاست که غالباً مشخصات متفاوت پیام‌رسانی تا تنظیم‌کنندگی دارند. برای مثال، بسیاری از آمین‌های زیستی (نظیر نوراپی‌نفرین، استیل‌کولین و سروتونین) بیش از یک گیرنده را فعال می‌کنند که هر یک از آنها همانطور که قبلاً شرح داده شد، یک پروتئین G متفاوت را فعال می‌کند (جدول ۱-۲ را نیز ببینید). وجود بسیاری از انواع دسته‌های گیرنده و زیر مجموعه‌های آنها برای یک لیگاند درون‌زاد، فرصت‌های مهمی برای گسترش و تکامل دارویی فراهم نموده است. برای مثال، پروپرانولول که آنتاگونیست انتخابی $\beta$ آدرنوسپتورهاست، می‌تواند از ضربان تسریع شده قلب بکاهد، بدون اینکه از انقباض عروق به واسطه تحریک دستگاه عصبی سمپاتیک جلوگیری نماید. که این اثر با واسطهٔ گیرنده‌های $\alpha_1$ انجام می‌شود.

اصل انتخابی عمل کردن دارو حتی می‌تواند برای گیرنده‌هایی که ساختار مشابهی دارند و در سلول‌های گوناگون نظیر گیرنده‌های استروئیدی همچون گیرنده استروژن بیان شده‌اند، بکار رود (شکل ۶-۲). انواع مختلف سلول‌ها، پروتئین‌های فرعی متفاوتی را بیان می‌کنند که با گیرنده‌های استروئیدی تعامل می‌کنند و اثرات عملکردی تعامل دارو ـ گیرنده را تغییر می‌دهند. برای مثال، تاموکسیفن به عنوان یک **آنتاگونیست** روی گیرنده‌های استروژنی بیان شده در بافت پستانی و به عنوان یک **آگونیست** در گیرنده‌های استروژنی استخوان عمل می‌کند. در نتیجه، تاموکسیفن نه تنها در درمان و پیشگیری از سرطان پستان مفید است بلکه در پیشگیری از پوکی استخوان نیز با افزایش تراکم استخوانی سودمند واقع می‌شود (فصول ۴۰ و ۴۲ را ببینید). همچنین تاموکسیفن ممکن است سبب عوارضی در زنان یائسه شود که با اثر آگونیستی آن در رحم و تحریک تکثیر سلول اندومتر همراه است.

پیشرفت‌های دارویی نوین به انواعی که روی گیرنده‌ها برای پیام‌های شیمیایی خارج سلولی اثر می‌کنند، محدود نمی‌شود. امروزه متخصصان شیمی دارویی در حال تعیین اثر عناصر مسیرهای پیام‌رسانی دور از گیرنده‌ها به عنوان اهداف انتخابی و مفید داروها هستند. برای مثال، عوامل دارویی سودمند در بالین ممکن است به طور اختصاصی روی پروتئین‌های G، کینازها، فسفاتازهای اختصاصی یا آنزیم‌هایی که پیامبرهای ثانویه را تجزیه می‌کنند، اثر نمایند.

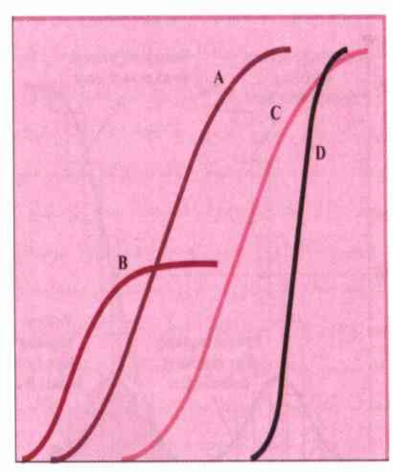
## ارتباط بین مقدار مصرف دارو و پاسخ بالینی

تاکنون ما گیرنده‌ها را مولکول‌هایی به حساب آورده‌ایم و نشان داده‌ایم که چگونه گیرنده‌ها می‌توانند به طور کلی حداقل در یک سیستم مطلوب، مسؤول ارتباط بین دوز یا غلظت یک دارو و پاسخ‌های فارماکولوژیک باشند. پزشک در هنگام برخورد با بیماری که نیازمند درمان است، باید از بین انواع مختلف داروهای موجود یکی را برگزیند و مقدار مصرف آن را برای دستیابی به حداکثر فایده و حداقل سمیت تنظیم کند. برای تصمیم‌گیری‌های درمانی منطقی، پزشک باید میانکنش‌های دارو ـ گیرنده که معرف ارتباط بین مقدار دارو و پاسخ در بیماران است، ماهیت و علل تنوع در پاسخ‌دهی فارماکولوژیک و کاربردهای بالینی گزینشی عمل کردن دارو را، درک کرده باشد.

### مقدار مصرف و پاسخ در بیماران

**A. روابط درجه‌بندی شده میان مقدار مصرف دارو و پاسخ**

پزشک برای انتخاب از میان داروها و تعیین مقادیر مصرف مناسب دارو، باید از **قدرت فارماکولوژیک** و **حداکثر اثر** داروها در ارتباط با اثر درمانی مطلوب آنها آگاه باشد. این دو عبارت مهم که غالباً برای دانشجویان و پزشکان گیج‌کننده است با رجوع به شکل ۱۵-۲ که منحنی‌های درجه‌بندی شده مقدار مصرف دارو ـ پاسخ که مربوط به مقدار مصرف چهار داروی مختلف برای تقویت یک اثر دارویی اختصاصی هستند، قابل توضیح است.




**شکل ۱۵-۲.** منحنی‌های دوز ـ پاسخ درجه‌بندی شده برای ۴ دارو که قدرت فارماکولوژیک و اثرات حداکثری متفاوت را نشان می‌دهد (متن را ببینید).

۱. قدرت[1] ـــ گفته می‌شود که داروهای A و B از داروهای C و D به علت وضعیتشان با منحنی‌های مقدار دارو ـ پاسخ در **محور مقدار دارو** شکل ۱۵-۲، داروهای قوی‌تر هستند. قدرت به غلظت ($EC_{50}$) یا دوز ($ED_{50}$) دارو برای ایجاد ۵۰٪ حداکثر تأثیر دارو اطلاق می‌شود. بنابراین، قدرت فارماکولوژیک داروی A در شکل ۱۵-۲ کمتر از داروی B که یک آگونیست نسبی است، می‌باشد چرا که $EC_{50}$ داروی A بیش از $EC_{50}$ داروی B می‌باشد. قدرت یک دارو تا حدی به تمایل ($K_d$) گیرنده‌ها برای اتصال دارو و تأثیری که میانکنش دارو ـ گیرنده با پاسخ همراه می‌شود، بستگی دارد. باید توجه داشت که برخی از مقادیر داروی A می‌توانند اثراتی بیش از هر میزان داروی B داشته باشند و این برخلاف این واقعیت است که ما داروی B را از نظر فارماکولوژیک قوی‌تر توصیف نمودیم. دلیل این موضوع آن است که داروی A حداکثر تأثیر بیشتری دارد (در ادامه توضیح داده می‌شود).

برای مقاصد درمانی، قدرت دارو باید براساس واحد دوز و معمولاً به صورت نقطه نهایی خاص درمانی بیان گردد (مثلاً ۵۰mg برای آرام‌بخشی خفیف، 1mcg/kg/min برای افزایش ضربان قلب در حد ۲۵ ضربه در دقیقه). قدرت نسبی که نسبت مقادیر دارو با اثر یکسان (۰/۲، ۱۰ و ...) است می‌تواند برای مقایسه یک دارو با دیگر داروها بکار رود.

۲. حداکثر تأثیر[2] ـــ این شاخص بازتابی از محدودهٔ ارتباط مقدار مصرف ـ پاسخ روی **محور پاسخ** (محور عمودی نمودار) است. داروهای A، C و D در شکل ۱۵-۲ دارای حداکثر تأثیر برابری هستند در حالی که همهٔ آنها حداکثر تأثیر بیشتری نسبت به داروی B دارند. حداکثر تأثیر یک دارو (که گاهی برای سهولت تأثیر نامیده می‌شود)، برای تصمیم‌گیری بالینی در مواردی که پاسخ زیادی لازم است، نقش حیاتی دارد. این شاخص را می‌توان از روی روشی که دارو با گیرنده واکنش نشان می‌دهد، تعیین نمود. با روش میانکنش دارو با گیرنده‌ها (نظیر آنچه در مورد آگونیست‌های نسبی[3] وجود دارد) یا با مشخصات سیستم گیرنده ـ اثرکننده درگیر).

بنابراین، مدرهایی که روی یک بخش از نفرون عمل می‌کنند ممکن است سبب دفع بیشتر مایع و الکترولیت نسبت به مدری که روی منطقهٔ دیگری عمل می‌کند، شوند. به علاوه، تأثیر عملی یک دارو برای دستیابی به نقطه نهایی درمانی (مثلاً افزایش انقباض‌پذیری قلبی) ممکن است با اثر دارو در ایجاد اثر سمی (مثلاً آریتمی قلبی کشنده) حتی در مواردی که دارو می‌توانست در غیر این صورت اثر درمانی بیشتری داشته باشد، محدود گردد.

### B. شکل منحنی‌های مقدار مصرف ـ پاسخ

با اینکه پاسخ‌هایی که در منحنی‌های A و B و C شکل ۱۵-۲ آمده‌اند، قرابتی با شکل یک رابطه سادهٔ میکائیلیس ـ منتون (که از مقیاس لگاریتمی استفاده شده) دارند، اما برخی از پاسخ‌های بالینی، چنین نیستند. شیب بسیار تند منحنی‌های مقدار مصرف ـ پاسخ (مثلاً منحنی D) با نتایج بالینی مهمی در صورتی که بخش بالایی منحنی وسعت نامطلوب پاسخ را نشان دهد (مثلاً کومای ناشی از اثرات آرام‌بخش ـ خواب‌آوری)، همراه می‌باشد. شیب منحنی‌های مقدار مصرف ـ پاسخ در بیماران می‌تواند حاصل میانکنش‌های همراه یکدیگر در اثرات متعدد و مختلف یک دارو باشد (مثلاً اثرات مغزی، قلبی و عروق محیطی که همگی به کاهش فشارخون منجر می‌شوند).

---

1- Potency　　2- Maximal efficacy

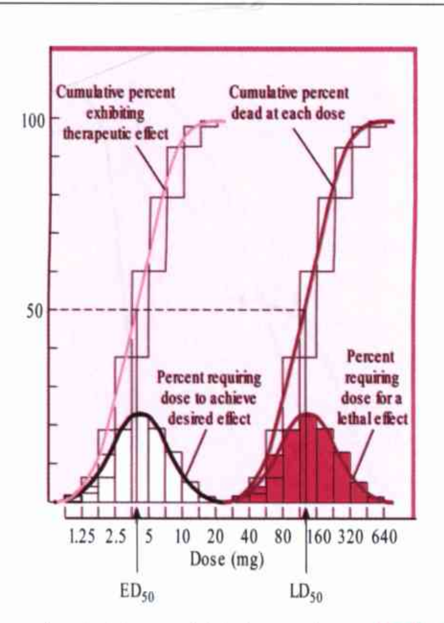
۳ـ توجه شود که حداکثر تأثیر که در متون درمانی استفاده می‌شود، کاملاً مترادف با کاربرد آن در متون تخصصی‌تری که به شرح میانکنش‌های دارو ـ گیرنده می‌پردازند و بیشتر در این فصل از آنها یاد شده نمی‌باشند. در وضعیت ایده‌آل آزمایشگاهی، تأثیر به مفهوم حداکثر تأثیر آگونیست و آگونیست نسبی است که از طریق گیرنده مشابه القا می‌شود. در مفاهیم درمانی، تأثیر به معنای وسعت یا درجه یک اثر است که می‌توان در یک بیمار به آن دست یافت. لذا، تأثیر درمانی تحت اثر مشخصات یک میانکنش اختصاصی دارو ـ گیرنده قرار می‌گیرد اما به عوامل مربوط به میزبان و دیگر عوامل که در متن اشاره شده نیز بستگی دارد.

### C. منحنی‌های کوانتایی مقدار مصرف ـ اثر

منحنی‌های درجه‌بندی شده مقدار مصرف ـ پاسخ که در بالا شرح داده شدند، دارای محدودیت‌های خاصی در کاربرد برای تصمیم‌گیری بالینی هستند. برای مثال، چنین منحنی‌هایی امکان دارد در صورتی که پاسخ فارماکولوژیک به صورت همه یا هیچ است، قابل استفاده نباشند (مثلاً در پیشگیری از تشنج‌ها، آریتمی یا مرگ). به علاوه ارتباط بالینی یک رابطه مقدار مصرف پاسخ کوانتایی در یک بیمار، صرف‌نظر از دقت تفسیر، می‌تواند در سایر بیماران محدود شود که به علت پتانسیل تغییرپذیری شدت بیماری و پاسخدهی به داروها، در میان بیماران مختلف است.

با تعیین مقدار مصرف داروی مورد نیاز برای ایجاد یک شدت اثر خاص، در تعداد زیادی از بیماران یا حیوانات آزمایشگاهی و مقیاس درونی فراوانی تجمعی توزیع پاسخ‌دهندگان در برابر مقدار لگاریتمی مصرف، می‌توان از برخی از این مشکلات پیشگیری نمود (شکل ۱۶-۲). اثر کوانتایی اختصاصی را می‌توان براساس ارتباط بالینی (مثلاً بهبود سردرد) یا حفظ ایمنی افراد تحت بررسی (مثلاً استفاده از دوزهای اندک یک محرک قلبی و افزایش ضربان قلب در حد ۲۰ ضربه در دقیقه به عنوان اثر کوانتایی) یا در نظر گرفتن یک واقعه کوانتایی ذاتی (مثلاً مرگ یک حیوان آزمایشگاهی) انتخاب نمود. در مورد غالب داروها، مقادیر مورد نیاز برای ایجاد یک اثر کوانتایی اختصاصی در افراد، توزیع لگاریتمی دارد یعنی فراوانی توزیع چنین پاسخ‌هایی برحسب لگاریتم مقدار مصرف یک منحنی توزیع نرمال گوسی (نواحی رنگی، شکل ۱۶-۲) تشکیل می‌دهد. هنگامی که این پاسخ‌ها با هم جمع شوند، توزیع فراوانی تجمعی یک منحنی مقدار مصرف ـ اثر کوانتایی (یا منحنی مقدار مصرف ـ درصد) از نسبت یا درصد افرادی که مقیاس اثر را به صورت تابعی از لگاریتم مقدار مصرف نشان می‌دهند، تشکیل خواهد داد.

غالباً منحنی مقدار مصرف ـ اثر با **میانه مقدار مصرف مؤثر** **($ED_{50}$)**[1] که مقداری است که در آن ۵۰٪ افراد اثر اختصاصی کوانتایی را نشان می‌دهند، مشخص می‌شود (توجه کنید که $ED_{50}$ در این متن مفهومی متفاوت با آنچه قبلاً در مورد منحنی‌های درجه بندی شدهٔ مقدار مصرف ـ اثر گفته شده دارد) همچنین مقدار مصرف مورد نیاز برای ایجاد یک اثر سمی خاص در ۵۰٪ حیوانات **میانه مقدار مصرف سمی** **($TD_{50}$)**[2] نامیده می‌شود. اگر اثر سمی به مرگ حیوان بینجامد، از **میانه مقدار مصرف کشنده**[3] **($LD_{50}$)** به طور تجربی استفاده می‌شود. چنین مقادیری راهی مناسب برای مقایسه قدرت داروها در بررسی‌های تجربی و بالینی هستند: لذا اگر $ED_{50}$های دو دارو برای ایجاد یک اثر اختصاصی کوانتایی به ترتیب ۵ و ۵۰۰ میلی‌گرم باشد، آنگاه قدرت داروی اول برای ایجاد یک اثر اختصاصی، ۱۰۰ برابر داروی دوم خواهد بود. به همین ترتیب می‌توان شاخص با ارزشی از گزینشی عمل کردن داروها با مقایسه $ED_{50}$ آنها برای دو اثر کوانتایی مختلف در یک جمعیت به دست آورد (مثلاً سرکوب سرفه در برابر اثر خواب‌آوری داروهای مخدر).




**شکل ۱۶-۲.** نقشه‌های دوز ـ اثر کوانتایی. مستطیل‌های هاشور خورده (و منحنی زنگوله‌ای شکل همراه) نشانه فراوانی توزیع دوزهای داروی مورد نیاز برای ایجاد یک اثر اختصاصی است؛ یعنی درصد حیواناتی که برای بروز اثرات یک دوز مشخص لازم است. مستطیل‌های توخالی (و منحنی رنگی همراه) نشانه فراوانی تجمعی توزیع پاسخ‌هاست که توزیع لگاریتمی دارد.

منحنی‌های مقدار مصرف ـ اثر برای به دست آوردن اطلاعاتی در مورد حد ایمن مورد انتظار یک داروی خاص برای تولید یک اثر اختصاصی، نیز به کار می‌روند. یک مقیاس، که با مقدار مصرف یک داروی مورد نیاز برای ایجاد اثر نامطلوب مرتبط است، **شاخص درمانی**[4] می‌باشد. در مطالعاتی که روی حیوانات انجام شده، شاخص درمانی معمولاً به صورت نسبت $TD_{50}$ به $ED_{50}$ برای برخی اثرات مرتبط درمانی بیان می‌شود. اندازه‌گیری این شاخص در مطالعاتی که روی حیوانات انجام

1- median effective dose
2- median toxic dose
3- median lethal dose
4- therapeutic index

می‌شود، کاربرد چنین شاخصی را برای تخمین اثرات بالقوهٔ یک دارو در انسان، سودمند ساخته است. البته، شاخص درمانی یک دارو در انسان تقریباً هرگز به طور حقیقی اندازه‌گیری نمی‌شود؛ در عوض، کارآزمایی‌های دارویی و تجارب بالینی تجمعی غالباً طیفی از مقادیر مصرف معمولاً مؤثر و یک طیف متفاوت (اما غالباً همپوشان) از مقادیر مصرف احتمالاً سمی را نشان می‌دهند. محدوده بین حداقل دوز سمی و حداقل دوز درمانی پنجره درمانی نامیده شده و یکی از ارزشمندترین معیارهای بالینی جهت تعیین دوز دارو می‌باشد. خطر بالینی قابل قبول سمیت بستگی به شدت بیماری درمان شده دارد. برای مثال، طیف مقدار مصرف که سبب بهبود سردرد معمولی در غالب بیماران می‌شود، باید خیلی کمتر از طیف مقدار مصرفی باشد که سبب سمیت جدی می‌شود، حتی اگر سمیت در اقلیت کوچکی از بیماران رخ دهد. با این حال برای درمان یک بیماری کشنده نظیر لنفوم هوچکین، تفاوت قابل قبول بین [مقادیر مصرف درمانی و سمی] ممکن است کمتر باشد.

در نهایت، باید به این نکته توجه داشت که منحنی مقدار مصرف ـ اثر کوانتایی و منحنی درجه‌بندی شده مقدار مصرف ـ پاسخ، اطلاعات مختلفی را به طور خلاصه نشان می‌دهند. هر چند هر دو شکل سیگموئیدی روی یک مقیاس لگاریتمی دارند (اشکال ۱۵-۲ و ۱۶-۲ را با هم مقایسه کنید). اطلاعات ضروری مورد نیاز برای تصمیم‌گیری بالینی منطقی را می‌توان از هر نمودار به دست آورد. هر دو منحنی اطلاعاتی را با در نظر داشتن **قدرت** و **انتخابی بودن** داروها ارائه می‌دهند. منحنی مقدار مصرف ـ پاسخ **حداکثر تأثیر** یک دارو را نشان می‌دهند و منحنی مقدار مصرف ـ اثر کوانتایی **تنوع‌پذیری** بالقوه پاسخدهی در افراد را به نمایش می‌گذارد.

## تنوع در پاسخدهی به دارو

افراد از نظر پاسخ به یک دارو تفاوت قابل توجهی با یکدیگر دارند؛ در حقیقت فرد ممکن است در زمان‌های مختلف در سیر درمان، به طرق مختلفی به یک داروی یکسان پاسخ دهد. گاهی، افراد یک پاسخ دارویی نامعمول یا **ایدیوسنکراتیک**[1] از خود نشان می‌دهند، که در برخی بیماران مشاهده می‌شود. پاسخ‌های ایدیوسنکراتیک معمولاً حاصل تفاوت‌های ژنتیکی در متابولیسم دارو یا مکانیسم‌های ایمونولوژیک نظیر واکنش‌های حساسیتی هستند.

تنوع کمّی در پاسخ دارویی، عموماً شایعتر و از نظر بالینی مهم‌تر است. یک بیمار در صورتی که شدت اثر یک داروی مفروض در وی کمتر از اثری باشد که در اغلب افراد دیده می‌شود، **هیپوراکتیو**[2] و اگر این اثر بیشتر باشد، **هیپرراکتیو**[3] خوانده می‌شود (**توجه:** عبارت **بیش‌حساسیتی**[4] معمولاً به پاسخ‌های حساسیتی یا سایر پاسخ‌های ایمونولوژیک به داروها، اشاره دارد.) در مورد برخی از داروها، شدت پاسخ به یک مقدار مصرف مفروض می‌تواند در سیر درمان تغییر کند. در این موارد، پاسخدهی معمولاً در نتیجهٔ مصرف مداوم دارو کاهش می‌یابد و یک وضعیت **تحمل**[5] نسبی به اثرات دارو ایجاد می‌کند. هنگامی که پاسخدهی به سرعت پس از تجویز دارو، کاهش یابد، گفته می‌شود **تاکی‌فیلاکسی**[6] رخ داده است.

حتی قبل از تجویز اولین مقدار دارو، پزشک باید عواملی را که در جهت‌دهی و وسعت تنوعات محتمل در پاسخدهی نقش دارند، مدنظر داشته باشد. این موارد شامل قابلیت یک داروی خاص در ایجاد تحمل یا تاکی‌فیلاکسی و نیز اثرات سن، جنس، اندازه بدن، وضعیت بیماری، عوامل ژنتیکی و تجویز همزمان سایر داروها هستند.

چهار مکانیسم کلی به تنوع در پاسخدهی دارویی در میان بیماران یا در یک بیمار در زمان‌های مختلف می‌انجامد.

### A. تغییر در غلظت دارویی که به گیرنده می‌رسد

بیماران ممکن است از نظر سرعت جذب دارو، توزیع آن در بدن یا در پاکسازی دارو از خون با یکدیگر متفاوت داشته باشند (فصل ۳ را ببینید). با تغییر غلظت دارویی که به گیرنده‌های مربوط به خود می‌رسد، این تفاوت‌های فارماکوکینتیک ممکن است پاسخ بالینی را دستخوش تغییر نمایند. برخی تفاوت‌ها را می‌توان براساس سن، وزن، جنس، وضعیت بیماری و عملکرد کبد و کلیه و بررسی اختصاصی تفاوت‌های ژنتیکی که ممکن است حاصل به ارث رسیدن یک مجموعه از آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو باشند، پیش‌بینی نمود (فصول ۳ و ۴ را ببینید). یک مکانیسم مهم دیگر تأثیر گذار بر دسترسی دارویی، انتقال فعال دارو از سیتوپلاسم با واسطهٔ یک خانواده از ناقلین غشایی رمزگذاری شده توسط ژن‌های مقاومت چند دارویی (MDR) است. برای مثال تنظیم افزایشی ژن MDR در رمزگذاری بیان ناقل، مکانیسم اصلی است که توسط آن سلول‌های توموری مقاومت علیه داروهای ضد سرطان را به دست می‌آورند.

---

1- Idiosyncratic
2- Hyporeactive
3- Hyperreactive
4- Hypersensitivity
5- Tolerance
6- Tachyphylaxis

**B. تنوع در غلظت یک لیگاند درون‌زاد برای گیرنده**

این مکانیسم اثر زیادی در تنوع پاسخ‌ها به آنتاگونیست‌های دارویی دارد. بنابراین، پروپرانولول که یک آنتاگونیست بتا ـ آدرنوسپتور است، به وضوح سبب کاهش ضربان قلب در بیماری می‌شود که کاته‌کولامین‌های درون‌زاد در وی بالا رفته‌اند (نظیر حالتی که در فئوکروموسیتوم دیده می‌شود) اما این وضعیت بر ضربان قلب در حال استراحت یک دوندهٔ ورزیدهٔ ماراتُون اثری نمی‌گذارد. یک آگونیست نسبی حتی می‌تواند پاسخ‌های متفاوتی نیز داشته باشد. سارالازین یک آگونیست نسبی ضعیف در گیرنده‌های آنژیوتانسین II است که فشارخون را در بیماران دچار فشارخون بالا که ناشی از افزایش تولید آنژیوتانسین II می‌باشد، کاهش و در بیمارانی که مقادیر طبیعی آنژیوتانسیون تولید می‌کنند، افزایش می‌دهد.

**C. تغییر در تعداد یا عملکرد گیرنده‌ها**

مطالعات تجربی، تغییراتی را در پاسخ دارویی ناشی از افزایش یا کاهش تعداد مناطق گیرنده‌ای یا تغییر در تأثیر گیرنده‌های جفت شونده با مکانیسم‌های مؤثر بعدی، نشان داده‌اند. در برخی موارد، تغییر در تعداد گیرنده ناشی از سایر هورمون‌هاست؛ برای مثال هورمون‌های تیروئیدی سبب افزایش تعداد گیرنده‌های بتا در عضله قلب خوکچهٔ هندی و حساسیت قلبی آن به کاتکولامین‌ها می‌شوند. امکان دارد تغییرات مشابهی به تاکی‌کاردی ناشی از تیروتوکسیکوز منجر شود و علت سودمندی پروپرانولول که یک آنتاگونیست گیرنده $\beta$ است در تخفیف علایم این بیماری باشد.

در سایر موارد، لیگاند آگونیستی، خود سبب کاهش در تعداد (مثلاً تنظیم کاهشی) یا جفت‌شدن تأثیر (مثلاً حساسیت‌زدایی) گیرنده‌های آن می‌شود. این مکانیسم‌ها (که قبلاً تحت عنوان مکانیسم‌های پیام‌رسانی و اثرات دارویی، مورد بحث قرار گرفتند)، ممکن است به دو پدیده مهم بالینی منجر شوند: پدیده اول تاکی‌فیلاکسی یا تحمل به اثرات برخی داروها (مثلاً آمین‌های زیستی و هم خانواده‌های آنها) و پدیده دوم، overshoot است که به دنبال ترک برخی داروهای خاص رخ می‌دهد. این پدیده می‌تواند هم برای آگونیست‌ها و هم برای آنتاگونیست‌ها رخ دهد. آنتاگونیست می‌تواند سبب افزایش تعداد گیرنده‌ها در یک سلول یا بافت حیاتی از طریق مهار تنظیم کاهشی ناشی از یک آگونیست درون‌زاد شود. هنگامی که مصرف آنتاگونیست قطع می‌شود، تعداد افزایش یافته گیرنده‌ها، می‌تواند یک پاسخ بسیار شدیدی به غلظت‌های فیزیولوژیک آگونیست، ایجاد کند. به طور عکس علایم فاجعه‌آمیزی به دنبال قطع تجویز یک آگونیست ممکن است رخ دهد. در این حالت، تعداد گیرنده‌ها، که در نتیجهٔ تنظیم کاهشی ناشی از دارو کاهش یافته‌اند، کمتر از آن است که آگونیست درون‌زاد بتواند یک تحریک مؤثر ایجاد کند. برای مثال، قطع کلونیدین (دارویی که فعالیت آگونیست $\alpha_2$ آدرنوسپتوری آن فشارخون را کاهش می‌دهد) می‌تواند سبب بحران فشارخون بالا شود که احتمالاً به علت تنظیم کاهشی $\alpha_2$ آدرنوسپتورها توسط داروست (فصل ۱۱ را ببینید).

عوامل ژنتیکی نیز در تغییر تعداد یا عملکرد گیرنده‌های خاص دارای نقش مهمی هستند. برای مثال، یک تنوع ژنتیکی اختصاصی از $\alpha_{2C}$ آدرنوسپتورها ـ هنگامی که به همراه یک تنوع اختصاصی از $\alpha_1$ آدرنوسپتورها به ارث می‌رسند ـ با خطر افزایش یافته ایجاد نارسایی قلبی تداخل می‌کنند که ممکن است با مداخله زودهنگام به کمک داروهای آنتاگونیست، از شدت آن کاسته شود. شناسایی چنین عوامل ژنتیکی، به عنوان بخشی از حوزهٔ به سرعت گسترش یابنده فارماکوژنتیک، امیدهایی را برای تشخیص بالینی فراهم آورده است و در آینده ممکن است برای طرح‌ریزی مناسب‌ترین درمان فارماکولوژیک برای هر بیمار به طور اختصاصی به پزشکان کمک کند (فصل ۵ را ببینید).

یک مثال جالب توجه دیگر از تعیین ژنتیکی اثرات پاسخ دارویی، در درمان سرطان‌هایی است که با افزایش پیام‌رسانی فاکتور رشد همراهند. جهش‌های پیکری (سوماتیک) اثرگذار بر بخش تیروزین کینازی گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی با افزایش حساسیت به مهارکننده‌های کیناز از جمله جفی‌تینیب[1] در برخی انواع خاص سرطان‌های ریه، همراه خواهد بود. این اثر سبب افزایش خاصیت ضد نئوپلاسمی دارو می‌شود و از آنجا که جهش‌های پیکری اختصاصی تومور بوده و در میزبان موجود نمی‌باشند، شاخص درمانی این داروها در بیمارانی که تومور آنها دارای چنین جهش‌هایی است، به طور قابل توجهی افزایش می‌یابد.

**D. تغییرات در اجزای پاسخ بعد از گیرنده**

با اینکه دارو اثرات خود را با اتصال به گیرنده‌ها آغاز می‌کند، اما پاسخی که در بیمار دیده می‌شود، بستگی به تمامیت عملکردی فرآیندهای بیوشیمیایی در سلول پاسخ دهنده و تنظیم فیزیولوژیک توسط تعامل اعضا دارد. از نظر بالینی تغییرات در این فرآیندهای پس‌گیرنده‌ای، بزرگترین و مهم‌ترین ردهٔ

1- Gefitinib

مکانیسم‌هایی است که سبب تنوع در پاسخدهی به درمان دارویی می‌شوند.

قبل از آغاز درمان با یک دارو، پزشک باید از خصوصیات بیمار که سبب محدودیت پاسخ بالینی می‌شود، آگاه باشد. این خصوصیات شامل سن و سلامت عمومی بیمار و از همه مهم‌تر شدت و مکانیسم بیماریزایی درگیری است. مهم‌ترین علت بالقوهٔ عدم دستیابی به یک پاسخ رضایت‌بخش غلط‌بودن تشخیص یا نقص فیزیولوژیک آن است. درمان دارویی هنگامی که در جهت مکانیسم پاتوفیزیولوژیک مسؤول بیماری باشد، تقریباً همواره موفقیت‌آمیز است.

هنگامی که تشخیص درست باشد و داروی مناسب تجویز شود، باز هم ممکن است یک پاسخ درمانی غیررضایت‌بخش که غالباً ناشی از مکانیسم‌های جبرانی بیمار در پاسخ مخالف به اثرات مفید داروست، رخ دهد. برای مثال افزایش جبرانی تون دستگاه عصبی سمپاتیک و احتباس مایع توسط کلیه‌ها، می‌تواند سبب تحمل به اثرات ضد فشارخونی یک داروی متسع کننده عروق شود. در چنین مواردی، برای حصول به یک نتیجهٔ درمانی مفید، داروهای بیشتری لازم است.

## انتخاب در بالین: اثرات مفید در برابر اثرات سمی دارو

با اینکه ما داروها را براساس عمل اصلی آنها طبقه‌بندی می‌کنیم، روشن است که هیچ دارویی تنها سبب یک اثر واحد و اختصاصی نمی‌شود. چرا چنین است؟ احتمال اینکه هر نوع مولکول دارویی تنها به یک نوع مولکول گیرنده متصل شود، بسیار اندک است چرا که تعداد گیرنده‌های بالقوه در هر بیمار بسیار زیاد است. حتی اگر ساختار شیمیایی یک دارو به آن اجازه اتصال به یک نوع گیرنده را بدهد، فرآیندهای بیوشیمیایی کنترل شده توسط چنین گیرنده‌هایی در بسیاری از سلول‌ها رخ خواهند داد و با بسیاری از عملکردهای بیوشیمیایی دیگر جفت خواهند شد؛ در نتیجه هم بیمار و هم پزشک با بیش از یک اثر دارویی مواجه خواهند شد. در نتیجه، داروها در نحوهٔ عملکرد خود تنها **انتخابی** هستند و نه اختصاصی، چرا که اتصال به یک گیرنده یا تعداد محدودی از گیرنده‌ها محکم‌تر از سایر گیرنده‌هاست و همچنین گیرنده‌ها فرآیندهای خاص را کنترل می‌کنند که سبب اثرات متمایزی می‌گردد.

تأثیر مفید داروها در بالین تنها به علت انتخابی عمل کردن آنهاست. انتخابی عمل کردن با مقایسهٔ تمایل اتصال دارو به گیرنده‌های مختلف یا با مقایسه $ED_{50}$ برای اثرات مختلف دارو در بدن موجود زنده، قابل اندازه‌گیری است. در پیشرفت‌های دارویی و در بالین، انتخابی عمل کردن معمولاً در دو مقوله با دو اثر متمایز بررسی می‌شود: **اثرات مفید یا درمانی** در برابر **اثرات سمی**. داروسازان و پزشکان معمولاً از عبارت **عارضه جانبی**[1] استفاده می‌کنند که به معنای اثر یک مسیر فرعی در کنار مسیر اصلی دارو می‌باشد، چنین عباراتی غالباً اشتباه برانگیز هستند.

### A. اثرات مفید و سمی که از مکانیسم گیرنده ـ عمل‌کننده مشابه استفاده می‌کنند

بیشتر سمیت شدید دارویی در بالین، نمایشی از گسترش مستقیم فارماکولوژیک اثرات درمانی دارو می‌باشد. در برخی از این موارد (مثلاً خونریزی ناشی از درمان ضد انعقادی؛ کومای هیپوگلیسمیک به علت انسولین)، می‌توان با تدبیر دقیق مقدار مصرف داروی تجویز شده و به کمک پایش دقیق اثر (اندازه‌گیری انعقاد خون یا قند سرم) و روش‌های وابسته به فرد (پیشگیری از آسیب بافتی که ممکن است سبب خونریزی شود؛ تنظیم مصرف کربوهیدرات) از این سمیت پیشگیری به عمل آورد. در سایر موارد، با عدم تجویز دارو در صورتی که چندان نیازی به آن نباشد یا روش درمانی دیگری وجود داشته باشد، می‌توان از سمیت جلوگیری کرد.

در برخی شرایط خاص، یک دارو واضحاً لازم و مؤثر می‌باشد اما در دوزهای مورد نیاز برای اثر مناسب، سمیت غیرقابل قبولی ایجاد می‌کند. در چنین شرایطی، ممکن است لازم باشد که داروی دیگری به رژیم درمانی اضافه شود. برای مثال در درمان فشارخون بالا، تجویز داروی دوم غالباً به پزشک این امکان را می‌دهد که از مقدار مصرف و سمیت داروی اول بکاهد (فصل ۱۱ را ببینید).

### B. اثرات مفید و سمی که از طریق رسپتورهای مشابه در بافت‌های مختلف و از طریق مسیرهای عمل‌کننده متفاوت ایجاد اثر می‌نمایند

بسیاری از داروها دارای اثرات مطلوب و سوء می‌باشند که به علت اثر روی یک نوع گیرنده خاص در بافت‌های مختلف ایجاد می‌شوند. مثال‌هایی که در این کتاب در مورد آنها بحث شده است، شامل گلیکوزید دیژیتالیس که با مهار $Na^+/K^+$-ATPase در همه غشاهای سلولی اثر می‌کند؛ متوترکسات که آنزیم

1- Side effect

دی‌هیدروفولات ردوکتاز را مهار می‌کند و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌باشد.

سه راهکار درمانی برای پیشگیری یا کاهش این نوع سمیت وجود دارد. اول آنکه باید دارو را همیشه در حداقل مقداری که اثرات قابل قبول تولید می‌کند، تجویز نمود. دوم آنکه داروهای کمکی که از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌ای متفاوت عمل کرده و سمیت‌های متفاوتی نیز دارند، امکان کاهش مقدار مصرف داروی اول را فراهم می‌آورند و لذا سمیت آن را محدود می‌کنند (مثلاً استفاده از سایر داروهای سرکوب کننده ایمنی به جای گلوکوکورتیکوئیدها در درمان اختلالات التهابی). سوم آنکه، انتخابی عمل کردن دارو ممکن است با دستکاری غلظت‌های دارویی موجود برای گیرنده‌ها در مناطق مختلف بدن، افزایش یابد مثلاً در آسم و با تجویز آئروسل گلوکوکورتیکوئیدی در برونش‌ها.

**C. اثرات مفید و سمی با واسطه انواع متفاوت گیرنده‌ها**

مزایای درمانی حاصل از داروهای شیمیایی جدید با قابلیت انتخابی‌تر گیرنده قبلاً در این فصل مورد بحث قرار گرفته و در فصول بعدی به تفصیل شرح داده خواهد شد. چنین داروهایی شامل آگونیست و آنتاگونیست‌های انتخابی آلفا و بتا آدرنوسپتور، آنتی‌هیستامین‌های $H_1$ و $H_2$، عوامل مهارکننده نیکوتینی و موسکارینی و هورمون‌های استروئیدی انتخابی گیرنده است. همهٔ این گروه‌ها در خانواده‌های عملکردی دسته‌بندی می‌شوند و هر یک به دسته کوچکی از آگونیست‌های درون‌زاد پاسخ می‌دهد. گیرنده‌ها و کاربردهای درمانی مرتبط آنها با تحلیل اثرات فیزیولوژیک پیام‌های شیمیایی ـ کاتکولامین‌ها، هیستامین، استیل‌کولین و کورتیکواستروئیدها، کشف شدند.

داروهای متعدد دیگری با بررسی اثرات درمانی یا سمی عوامل شیمیایی مشابه در متون بالینی، کشف شده‌اند. مثال‌های این موارد شامل کینیدین، سولفونیل اوره‌ها، مدرهای تیازیدی، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، داروهای مخدر و داروهای آنتی‌سایکوتیک فنوتیازینی می‌باشد. غالباً داروهای جدید با گیرنده‌های مواد درون‌زاد، وارد برهمکنش می‌شوند (مثلاً مخدرها و فنوتیازین‌ها به ترتیب برای مخدر درون‌زاد و گیرنده‌های دوپامینی)، ممکن است سایر داروهای جدید نیز که در آینده کشف می‌شوند، چنین باشند و ممکن است سبب کشف دسته‌های جدید گیرنده و لیگاندهای درون‌زاد برای پیشرفت‌های دارویی در آینده شوند.

بنابراین، تمایل داروها برای اتصال به مکان‌های مختلف گیرنده‌ها، نه تنها یک مشکل پیچیده در درمان بیماران است، بلکه یک چالش مداوم در فارماکولوژی بوده و شامل کشف داروهای جدید و مفیدتر می‌باشد.

## پاسخ مطالعه مورد

پروپرانولول، داری غیرانتخابی مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$-آدرنرژیک بوده که به علت کاهش برون‌ده قلبی و احتمالاً کاهش مقاومت عروق، در درمان فشارخون مؤثر است. این دارو همچنین اتساع برونشی ناشی از گیرنده $\beta_2$ را مهار کرده و ممکن است در افراد حساس سبب انقباض برونش‌ها شود. مسدودکننده‌های کانال کلسیم، نظیر وراپامیل نیز فشارخون را کاهش داده اما سبب انقباض برونش نمی‌شوند و نیز از اتساع برونش‌ها جلوگیری نمی‌کند. انتخاب دارو و یا گروه دارویی مناسب برای شرایط خاص، مستلزم آگاهی از سایر شرایط بیمار و میزان انتخابی بودن گروه دارویی، موجود می‌باشد.

فصل



# فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک: تعیین دوز منطقی و سیر زمانی اثر دارو

## مطالعه مورد

خانمی ۸۵ ساله و با وزن ۶۰ کیلوگرم و با میزان کراتینین سرم ۱/۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر دچار فیبریلاسیون دهلیزی شده است. تصمیم بر این شد تا جهت کنترل تاکی‌کاردی وی از دیگوکسین استفاده شود. غلظت مطلوب (هدف) دیگوکسین در درمان فیبریلاسیون دهلیزی 2ng/mL می‌باشد. قرص‌های دیگوکسین موجود حاوی ۶۲/۵ و ۲۵۰ میکروگرم (mcg) از این ماده می‌باشند. چه دوز نگهدارنده‌ای را برای این بیمار توصیه می‌کنید؟

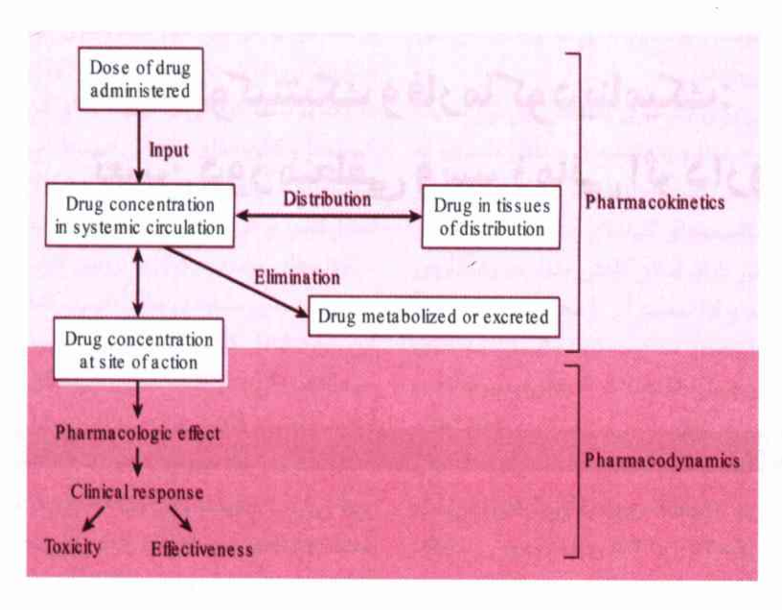
هدف درمان، دستیابی به یک اثر مفید مطلوب با حداقل اثرات جانبی می‌باشد. زمانی که یک دارو برای یک بیمار انتخاب می‌شود، پزشک باید دوزی که بیشترین شانس را برای رسیدن به این هدف دارد، انتخاب کند. یک برخورد منطقی با این موضوع، اصول فارماکوکینتیک را با فارماکودینامیک همراه می‌کند تا رابطه دوزاژ را مشخص سازد (شکل ۱–۳). فارماکودینامیک بخشی از تداخل دارو با بدن را که مربوط به غلظت ـ اثر می‌باشد، تحت پوشش دارد، حال آنکه فارماکوکینتیک به بخش مربوط به رابطه دوز ـ غلظت می‌پردازد. مراحل فارماکوکینتیک شامل جذب، توزیع و دفع بوده که توضیح‌دهنده چگونگی سرعت و طول مدت ظهور دارو در عضو هدف می‌باشد. اصول فارماکودینامیک مربوط به پاسخ حداکثر و حساسیت است که تعیین‌کنندهٔ مقدار اثر دارو در یک غلظت معین می‌باشند. تعاریف $E_{max}$ و $C_{50}$ در فصل ۲ را ببینید. $C_{50}$ نیز همچنین به عنوان $EC_{50}$ نامیده می‌شود.

شکل ۱–۳ نشان‌دهندهٔ یک فرضیه بنیادی فارماکولوژی می‌باشد که رابطه موجود بین اثر مفید یا سمی یک دارو با غلظت آن را بیان می‌کند. این فرضیه برای تعدادی از داروها صدق می‌کند که با ستون‌های غلظت‌های مؤثر و غلظت‌های سمی در جدول ۱–۳ نشان داده شده‌اند. فقدان مشهود چنین رابطه‌ای برای برخی از داروها تضعیف‌کننده اساس فرضیه نیست اما نیاز به مد نظر قراردادن مدت زمانی که غلظتی از دارو در جایگاه اثرش وجود دارد را گوشزد می‌کنند (در ادامه متن ملاحظه خواهید کرد).

شناختن رابطه بین دوز، غلظت دارو و اثرات آن، پزشک را جهت تعیین ویژگی‌های مختلف پاتولوژیکی و فیزیولوژیکی یک بیمار خاص هدایت می‌کند تا بتواند تفاوت‌های فردی او را از بقیه بیماران متمایز سازد. اهمیت فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در مراقبت افراد بیمار از نظر بهبود کیفیت درمان و کاهش سمیت، جایگاه و کاربرد این اصول را مشخص می‌سازد.

## فارماکوکینتیک

دوز "استاندارد" یک دارو براساس مطالعات انجام شده بر روی افراد داوطلب و بیماران دارای قابلیت متوسط جذب، توزیع و حذف داروها به دست می‌آید (کارآزمایی‌های بالینی IND-NDA را فصل ۵ را ببینید). این دوز ممکن است برای همه بیماران مناسب نباشد. چندین پدیدهٔ فیزیولوژیک (مثل تکامل عملکرد اعضای بدن در نوزادان) و پدیده‌های پاتولوژیک (همچون نارسایی قلبی یا کلیوی) لزوم تطبیق دوز دارو با شرایط بیمار را گوشزد می‌کنند. این پدیده‌ها موجب تغییر برخی پارامترهای




**شکل ۱-۳.** ارتباط میان مقدار مصرف و اثر می‌تواند به اجزای فارماکوکینتیک (دوز ـ غلظت) و فارماکودینامیک (غلظت ـ اثر) تقسیم‌بندی شود. غلظت، ارتباطی میان فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک ایجاد می‌کند و بر رسیدن غلظت هدف به مقدار منطقی تأکید دارد. سه فرآیند اصولی فارماکوکینتیک جذب، توزیع و حذف هستند.

خاص فارماکوکینتیک می‌شوند. دو پارامتر اساسی، **کلیرانس**[1] یا توانایی بدن در حذف دارو و **حجم توزیع**[2] به معنای اندازهٔ فضای مشخص قابل دسترسی بدن که می‌تواند توسط دارو اشغال شود، می‌باشند. این پارامترها به صورت شماتیک در شکل ۲-۳ نشان داده شده‌اند. در حالی که حجم بخش‌هایی که دارو درون آنها منتشر می‌شود، نمایش‌دهندهٔ حجم توزیع می‌باشد، میزان "برون‌ریز" در شکل ۲B-۳ و ۲D-۳ نشان‌دهندهٔ کلیرانس می‌باشد.

## حجم توزیع

حجم توزیع (V) میزان دارو در بدن را به غلظت دارو (C) در خون یا پلاسما ارتباط می‌دهد:

$$V = \frac{\text{مقدار دارو در بدن}}{\text{غلظت}} \quad (۱)$$

حجم توزیع می‌تواند با توجه به خون، پلاسما و یا آب (داروی غیرمتصل) و بسته به غلظت مورد استفاده در معادله (۱) $(C= C_b, C_p, C_u)$ تعریف شود.

در حالی که V محاسبه شده از معادله (۱)، حجم ظاهری می‌باشد و می‌تواند با مقایسه نسبت به حجم‌های توزیع داروهایی چون دیگوکسین یا کلروکین (جدول ۱-۳) با برخی از حجم‌های فیزیکی بدن (جدول ۲-۳) در نظر گرفته شود. حجم توزیع می‌تواند بسیار بزرگ‌تر از حجم فیزیکی بدن باشد، زیرا آن حجمی است که عمدتاً شامل مقدار داروی همگن[3] و با غلظت‌های موجود درخون، پلاسما یا آب می‌باشد. داروهای با حجم‌های توزیع بالا دارای غلظت‌های بسیار بیشتری در بافت خارج عروقی در مقایسه با بافت داخل عروقی هستند و به عبارت دیگر آنها به صورت همگن توزیع شده‌اند. داروهایی که به طور کامل درون بخش عروقی جمع شده‌اند، دارای یک حجم حداقل از توزیع و برابر با بخشی از دارو هستند که در خون توزیع شده است. برای مثال ۰/۰۴ لیتربه ازای هر کیلوگرم از وزن بدن یا ۲/۸ لیتر برای یک فرد ۷۰ کیلوگرمی (جدول ۲-۳) حجم توزیع یک داروی محدود به بخش پلاسمایی می‌باشد.

## کلیرانس

اصول کلیرانس دارو، مشابه با مفاهیم کلیرانس در فیزیولوژی کلیه است. کلیرانس یک دارو عاملی است که سرعت حذف را در

1- Clearance
2- Volume of distribution
3- Homogeneously

**جدول ۱-۳ پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک چند داروی منتخب**

| دارو | فراهمی زیستی خوراکی (F) (٪) | دفع ادراری (٪)[۱] | اتصال در پلاسما (٪) | کلیرانس (L/h/۷۰kg[۲]) | حجم توزیع (L/۷۰kg) | نیمه عمر (h) | غلظت‌های هدف | غلظت‌های سمی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| استامینوفن | ۸۸ | ۳ | ۰ | ۲۱ | ۶۷ | ۲ | ۱۵mg/L | >۳۰۰mg/L |
| آسیکلوویر | ۲۳ | ۷۵ | ۱۵ | ۱۹/۸ | ۴۸ | ۲/۴ | ... | ... |
| آمیکاسین | ... | ۹۸ | ۴ | ۵/۴۶ | ۱۹ | ۲/۳ | ۱۰mg/L[۳] | ... |
| آموکسی‌سیلین | ۹۳ | ۸۶ | ۱۸ | ۱۰/۸ | ۱۵ | ۱/۷ | ... | ... |
| آمفوتریسین | ... | ۴ | ۹۰ | ۱/۹۲ | ۵۳ | ۱۸ | ... | ... |
| آمپی‌سیلین | ۶۲ | ۸۲ | ۱۸ | ۱۶/۲ | ۲۰ | ۱/۳ | ... | ... |
| آسپرین | ۶۸ | ۱ | ۴۹ | ۳۹ | ۱۱ | ۰/۲۵ | ... | ... |
| آتنولول | ۵۶ | ۹۴ | ۵ | ۱۰/۲ | ۶۷ | ۶/۱ | ۱mg/L | ... |
| آتروپین | ۵۰ | ۵۷ | ۱۸ | ۲۴/۶ | ۱۲۰ | ۴/۳ | ... | ... |
| کاپتوپریل | ۶۵ | ۳۸ | ۳۰ | ۵۰/۴ | ۵۷ | ۲/۲ | ۵۰ng/mL | ... |
| کاربامازپین | ۷۰ | ۱ | ۷۴ | ۵/۳۴ | ۹۸ | ۱۵ | ۶mg/L | >۹mg/L |
| سفالکسین | ۹۰ | ۹۱ | ۱۴ | ۱۸ | ۱۸ | ۰/۹ | ... | ... |
| سفالوتین | ... | ۵۲ | ۷۱ | ۲۸/۲ | ۱۸ | ۰/۵۷ | ... | ... |
| کلرامفنیکل | ۸۰ | ۲۵ | ۵۳ | ۱۰/۲ | ۶۶ | ۲/۷ | ... | ... |
| کلردیازپوکساید | ۱۰۰ | ۱ | ۹۷ | ۲/۳۸ | ۲۱ | ۱۰ | ۱ mg/L | ... |
| کلروکین | ۸۹ | ۶۱ | ۶۱ | ۴۵ | ۱۳۰۰۰ | ۲۱۴ | ۲۰ng/mL | ۲۵۰ng/mL |
| کلروپروپامید | ۹۰ | ۲۰ | ۹۶ | ۰/۱۲۶ | ۶/۸ | ۳۳ | ... | ... |
| سایمتیدین | ۶۲ | ۶۲ | ۱۹ | ۳۲/۴ | ۷۰ | ۱/۹ | ۰/۸mg/mL | ... |
| سیپروفلوکساسین | ۶۰ | ۶۵ | ۴۰ | ۲۵/۲ | ۱۳۰ | ۴/۱ | ... | ... |
| کلونیدین | ۹۵ | ۶۲ | ۲۰ | ۱۲/۶ | ۱۵۰ | ۱۲ | ۱ng/mL | ... |
| سیکلوسپورین | ۳۰ | ۱ | ۹۸ | ۲۳/۹ | ۲۴۴ | ۱۵ | ۲۰۰ng/mL | >۴۰۰ng/mL |
| دیازپام | ۱۰۰ | ۱ | ۹۹ | ۱/۶۲ | ۷۷ | ۴۳ | ۳۰۰ng/mL | ... |
| دیگوکسین | ۷۰ | ۶۷ | ۲۵ | ۹ | ۵۰۰ | ۳۹ | ۱ng/mL | >۲ng/mL |
| دیلتیازم | ۴۴ | ۴ | ۷۸ | ۵۰/۴ | ۲۲۰ | ۳/۷ | ... | ... |
| دیزوپیرامید | ۸۳ | ۵۵ | ۲ | ۵/۰۴ | ۴۱ | ۶ | ۳mg/mL | >۸mg/mL |
| انالاپریل | ۹۵ | ۹۰ | ۵۵ | ۹ | ۴۰ | ۳ | >۰/۵ng/mL | ... |
| اریترومایسین | ۳۵ | ۱۲ | ۸۴ | ۳۸/۴ | ۵۵ | ۱/۶ | ... | ... |
| اتامبوتول | ۷۷ | ۷۹ | ۵ | ۳۶ | ۱۱۰ | ۳/۱ | ... | >۱۰mg/mL |
| فلوکستین | ۶۰ | ۳ | ۹۴ | ۴۰/۲ | ۲۵۰۰ | ۵۳ | ... | ... |
| فوروزماید | ۶۱ | ۶۶ | ۹۹ | ۸/۴ | ۷/۷ | ۱/۵ | ... | >۲۵mg/mL |
| جنتامایسین | ... | ۷۶ | ۱۰ | ۴/۷ | ۲۰ | ۳ | ۳mg/L[۳] | ... |
| هیدرالازین | ۴۰ | ۱۰ | ۸۷ | ۲۳۴ | ۱۰۵ | ۱ | ۱۰۰ng/mL | ... |
| ایمی‌پرامین | ۴۰ | ۲ | ۹۰ | ۶۳ | ۱۶۰۰ | ۱۸ | ۲۰۰ng/mL | > ۱mg/L |
| ایندومتاسین | ۹۸ | ۱۵ | ۹۰ | ۸/۴ | ۱۸ | ۲/۴ | ۱mg/L | > ۵mg/L |
| لابتالول | ۱۸ | ۵ | ۵۰ | ۱۰۵ | ۶۶۰ | ۴/۹ | ۰/۱mg/L | ... |
| لیدوکائین | ۳۵ | ۲ | ۷۰ | ۳۸/۴ | ۷۷ | ۱/۸ | ۳mg/L | > ۶mg/L |
| لیتیم | ۱۰۰ | ۹۵ | ۰ | ۱/۵ | ۵۵ | ۲۲ | ۰/۷mEq/L | > ۲mEq/L |
| میریدین | ۵۲ | ۱۲ | ۵۸ | ۷۲ | ۳۱۰ | ۳/۲ | ۰/۵mg/L | ... |
| متوتروکسات | ۷۰ | ۴۸ | ۳۴ | ۹ | ۳۹ | ۷/۲ | ۷۵۰μM-h[۴و۵] | >۹۵۰μM-h |

**جدول ۱-۳ پارامترهای فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک چند داروی منتخب (ادامه)**

| دارو | فراهمی زیستی خوراکی (F) (٪) | دفع ادراری (٪)[1] | اتصال در پلاسما (٪) | کلیرانس (L/h/۷۰kg[2]) | حجم توزیع (L/۷۰kg) | نیمه عمر (h) | غلظت‌های هدف | غلظت‌های سمی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| متوپرولول | ۳۸ | ۱۰ | ۱۱ | ۶۳ | ۲۹۰ | ۳/۲ | ۲۵ng/mL | ... |
| مترونیدازول | ۹۹ | ۱۰ | ۱۰ | ۵/۴ | ۵۲ | ۸/۵ | ۴mg/L | ... |
| میدازولام | ۴۴ | ۵۶ | ۹۵ | ۲۷/۶ | ۷۷ | ۱/۹ | ... | ... |
| مورفین | ۲۴ | ۸ | ۳۵ | ۶۰ | ۲۳۰ | ۱/۹ | ۱۵ng/mL | ... |
| نیفدیپین | ۵۰ | ۰ | ۹۶ | ۲۹/۴ | ۵۵ | ۱/۸ | ۵۰ng/mL | ... |
| نورتریپتیلین | ۵۱ | ۲ | ۹۲ | ۳۰ | ۱۳۰۰ | ۳۱ | ۱۰۰ng/mL | >۵۰۰ng/mL |
| فنوباربیتال | ۱۰۰ | ۲۴ | ۵۱ | ۰/۲۵۸ | ۳۸ | ۹۸ | ۱۵mg/L | >۳۰mg/L |
| فنی‌توئین | ۹۰ | ۲ | ۸۹ | Conc dependent[5] | ۴۵ | Conc dependent[6] | ۱۰mg/L | >۲۰mg/L |
| پرازوسین | ۶۸ | ۱ | ۹۵ | ۱۲/۶ | ۴۲ | ۲/۹ | ... | ... |
| پروکائینامید | ۸۳ | ۶۷ | ۱۶ | ۳۶ | ۱۳۰ | ۳ | ۵mg/L | >۱۴mg/L |
| پروپرانولول | ۲۶ | ۱ | ۸۷ | ۵۰/۴ | ۲۷۰ | ۳/۹ | ۲۰ng/mL | ... |
| پیریدوستیگمین | ۱۴ | ۸۵ | ... | ۳۶ | ۷۷ | ۱/۹ | ۷۵ng/mL | ... |
| کینیدین | ۸۰ | ۱۸ | ۸۷ | ۱۹/۸ | ۱۹۰ | ۶/۲ | ۳mg/L | >۸mg/L |
| رانیتیدین | ۵۲ | ۶۹ | ۱۵ | ۴۳/۸ | ۹۱ | ۲/۱ | ۱۰۰ng/mL | ... |
| ریفامپین | ؟ | ۷ | ۸۹ | ۱۴/۴ | ۶۸ | ۳/۵ | ... | ... |
| اسید سالیسیلیک | ۱۰۰ | ۱۵ | ۸۵ | ۰/۸۴ | ۱۲ | ۱۳ | ۲۰۰mg/L | >۲۰۰mg/L |
| سولفامتوکسازول | ۱۰۰ | ۱۴ | ۶۲ | ۱/۳۲ | ۱۵ | ۱۰ | ... | ... |
| تاکرولیموس | ۲۰ | ... | ۹۸[7] | ۳[8] | ۱۳۳[8] | ۲۸ | ۱۰mcg/mL | ... |
| تربوتالین | ۱۴ | ۵۶ | ۲۰ | ۱۴/۴ | ۱۲۵ | ۱۴ | ۲ng/mL | ... |
| تتراسیکلین | ۷۷ | ۵۸ | ۶۵ | ۷/۲ | ۱۰۵ | ۱۱ | ... | ... |
| تئوفیلین | ۹۶ | ۱۸ | ۵۶ | ۲/۸ | ۳۵ | ۸/۱ | ۱۰mg/L | >۲۰mg/L |
| توبرامایسین | ... | ۹۰ | ۱۰ | ۴/۶۲ | ۱۸ | ۲/۲ | ... | ... |
| توکائیناید | ۸۹ | ۳۸ | ۱۰ | ۱۰/۸ | ۲۱۰ | ۱۴ | ۱۰mg/L | ... |
| تولبوتامید | ۹۳ | ۰ | ۹۶ | ۱/۰۲ | ۷ | ۵/۹ | ۱۰۰mg/L | ... |
| تری‌متوپریم | ۱۰۰ | ۶۹ | ۴۴ | ۹ | ۱۳۰ | ۱۱ | ... | ... |
| توبوکورارین | ... | ۶۳ | ۵۰ | ۸/۱ | ۲۷ | ۲ | ۰/۶mg/L | ... |
| اسید والپروئیک | ۱۰۰ | ۲ | ۹۳ | ۰/۴۶۲ | ۹/۱ | ۱۴ | ۷۵mg/L | >۱۵۰mg/L |
| وانکومایسین | ... | ۷۹ | ۳۰ | ۵/۸۸ | ۲۷ | ۵/۶ | ۲۰mg/L[3] | ... |
| وراپامیل | ۲۲ | ۳ | ۹۰ | ۶۳ | ۳۵۰ | ۴ | ... | ... |
| وارفارین | ۹۳ | ۳ | ۹۹ | ۰/۱۹۲ | ۹/۸ | ۳۷ | ... | ... |
| زیدوودین | ۶۳ | ۱۸ | ۲۵ | ۶۱/۸ | ۹۸ | ۱/۱ | ... | ... |

۱. فرض می‌شود که کلیرانس کراتینین ۱۰۰ mL/min/70kg باشد

۲. با تقسیم عدد بر ۱۶/۶، به mL/min تبدیل می‌شود.

۳. میانگین غلظت پایدار پلاسمایی

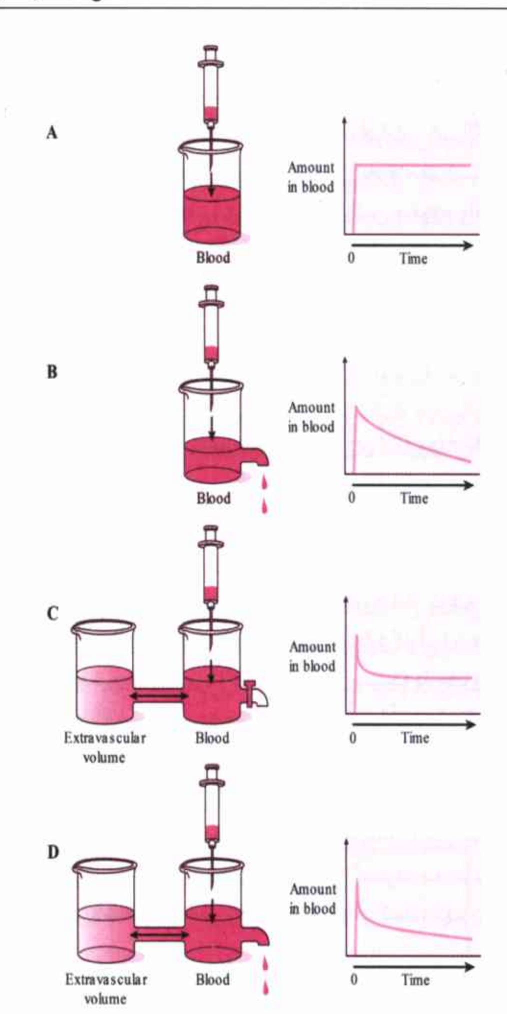
۴. سطح هدف زیر منحنی غلظت زمان پس از تجویز یک دوز منفرد

۵. از طریق $C_p$ محاسبه شده و فرمول روبرو محاسبه می‌شود: $Cl = V_{max}/(K_m + C_p)$; $V_{max} = 415mg/d$, $K_m = 5mg/L$ (به متن مراجعه کنید).

۶. به علت کلیرانس وابسته به غلظت، تغییر می‌کند.

۷. اتصال در خون کامل (تمام خون)

۸. برمبنای استاندارد هماتوکریت ۴۵٪ برای خون کامل (تمام خون)




**شکل ۲-۳.** مدل‌های توزیع و حذف دارویی. اثر افزودن دارو به خون توسط تزریق وریدی سریع با واردکردن مقدار مشخصی از دارو به یک ظرف نشان داده شده است. سیر زمانی مقدار دارو در ظرف در نمودارهای سمت راست نشان داده شده است. در مثال اول **(A)** حرکت دارو به خارج ظرف صورت نمی‌گیرد و لذا نمودار تنها یک شیب بالارونده به سمت حداکثر و به دنبال آن یک کفه خواهد داشت. در مثال دوم **(B)** راه حذف برقرار شده و نمودار یک کاهش آهسته پس از رسیدن به حداکثر را نشان می‌دهد. از آنجا که مقدار ماده در ظرف رو به کاهش است، «فشار» ناشی از فرآیند حذف نیز کاهش می‌یابد و از شیب منحنی کاسته می‌شود. این منحنی به صورت توالی کاهش یابنده است. در مدل سوم **(C)** دارو در بخش اول (خون) جای گرفته و به سرعت با بخش دوم («حجم خارج عروقی») در تعادل قرار می‌گیرد و مقدار دارو در خون به صورت توالی کاهش یابنده به یک وضعیت ثابت می‌رسد. مدل چهارم **(D)** ترکیب واقعی‌تری از مکانیسم حذف و تعادل خارج عروقی است. نمودار حاصل یک مرحله توزیع زودرس و به دنبال آن مرحله حذف آهسته‌تر را نشان می‌دهد.

**جدول ۲-۳ حجم‌های فیزیکی (در لیتر به کیلوگرم از وزن بدن) بعضی از بخش‌های بدن که دارو در آن توزیع می‌شود.**

| بخش و حجم | مثال‌های دارویی |
|---|---|
| **آب** | |
| حجم کل آب بدن (۰/۶L/kg[1]) | مولکول‌های کوچک محلول در آب: به عنوان مثال اتانول |
| آب خارج سلولی (۰/۲L/kg) | مولکول‌های بزرگ‌تر محلول در آب: به عنوان مثال جنتامایسین |
| پلاسما (۰/۰۴L/kg) | مولکول‌های بسیار بزرگ: به عنوان مثال هپارین |
| **چربی** (۰/۲-۰/۳۵L/kg) | مولکول‌های بسیار حلال در چربی، به عنوان مثال، DDT |
| **استخوان** (۰/۰۷L/kg) | بعضی یون‌های خاص: به عنوان مثال، سرب، فلوراید |

۱. شمایی میانگین: حجم کل آب بدن در مردی جوان با قامتی متوسط، ۰/۷L/kg می‌باشد؛ در زنان چاق، ۰/۵l/kg.

ارتباط با غلظت دارو پیش‌بینی می‌کند:

$$CL = \frac{\text{سرعت حذف}}{\text{غلظت}} \quad (۲)$$

کلیرانس مانند حجم توزیع، می‌تواند با در نظر داشتن خون ($CL_b$)، پلاسما ($CL_p$) یا به صورت غیر متصل در آب ($CL_u$) تعریف شود که در تمام موارد بستگی به غلظت موجود دارد.

این نکته مهم است که ویژگی تجمعی کلیرانس مورد توجه قرار گیرد. حذف دارو از بدن توسط پدیده‌هایی صورت می‌گیرد که در کلیه، ریه، کبد و سایر اندام‌ها رخ می‌دهند. تقسیم سرعت حذف در هر اندام به غلظت داروی وارد شده به آن، کلیرانس مربوط به آن اندام را مشخص می‌سازد. در صورت جمع‌کردن روابط این کلیرانس‌های جداگانه با یکدیگر کلیرانس عمومی کل بدن به دست می‌آید.

$$CL_{\text{کلیه}} = \frac{\text{سرعت حذف از کلیه‌ها}}{\text{غلظت}} \quad (۳a)$$

$$CL_{\text{کبد}} = \frac{\text{سرعت حذف از کبد}}{\text{غلظت}} \quad (۳b)$$

$$CL_{\text{سایر اندام‌ها}} = \frac{\text{سرعت حذف از سایر ارگان‌ها}}{\text{غلظت}} \quad (۳c)$$

$$CL_{\text{عمومی}} = CL_{\text{کلیه}} + CL_{\text{کبد}} + CL_{\text{سایر ارگان‌ها}} \quad (۳d)$$

«سایر» ارگان‌هایی که حذف در آنها صورت می‌گیرد، شامل ریه‌ها و جایگاه‌های اضافی مربوط به متابولیسم، مانند خون یا ماهیچه می‌باشند.

دو جایگاه عمدهٔ حذف دارو کلیه‌ها و کبد هستند. کلیرانس داروهای بدون تغییر در ادرار نشانگر کلیرانس کلیوی است. در کبد، حذف دارو یا از طریق بیوترانسفورماسیون (تبدیل زیستی) داروی اولیه به یک یا چند متابولیت، یا از طریق دفع داروی تغییر یافته به داخل صفرا و یا هر دو روش صورت می‌گیرد. مسیرهای تبدیل زیستی در فصل ۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند. برای اغلب داروها، کلیرانس در دامنهٔ غلظتی مربوط به شرایط بالینی ثابت می‌ماند، به این معنا که حذف غیر قابل اشباع است و دامنهٔ حذف دارو به طور مستقیم با غلظت متناسب است (با تغییر آرایش معادلهٔ ۲):

$$\text{سرعت حذف} = \text{کلیرانس} \times \text{غلظت} \qquad (۴)$$

به چنین وضعیتی، معمولاً حذف درجه اول[1] اطلاق می‌شود. زمانی که کلیرانس درجه اول است، می‌توان از طریق محاسبه **مساحت زیر منحنی (AUC)** مربوط به زمان ـ غلظت بعد از یک دوز، کلیرانس را تخمین زد. کلیرانس با تقسیم دوز بر AUC محاسبه می‌شود.

نکته: این روش محاسبه مطمئن بوده و شامل تعریف کلیرانس نمی‌شود.

### A. حذف محدود به ظرفیت

در داروهایی که حذف محدود به ظرفیت را نشان می‌دهند (مثل فنی‌توئین و اتانول)، کلیرانس بسته به غلظت دارویی که به کار می‌رود، تغییر می‌کند (جدول ۱-۳). حذف محدود به ظرفیت با نام‌های اشباع‌پذیر، وابسته به دوز یا غلظت غیرخطی و حذف براساس معادله میکائیلیس ـ منتون نیز شناخته می‌شود.

بیشتر مسیرهای حذف داروها در صورتی که دوز به اندازه کافی، بالا باشد، اشباع می‌شوند. زمانی که جریان خون یک اندام حذف را محدود نکند (زیر را ببینید)، ارتباط بین سرعت حذف و غلظت (C) به صورت در معادله ۵ مشخص می‌شود.

$$\text{سرعت حذف} = \frac{V_{max} \times \text{غلظت}}{K_m + \text{غلظت}} \qquad (۵)$$

ظرفیت حداکثر حذف $V_{max}$ می‌باشد و $K_m$ غلظتی از داروست که در آن، سرعت حذف ۵۰٪ میزان $V_{max}$ باشد. در غلظت‌هایی که در مقایسه با $K_m$ بالا باشند، سرعت حذف مستقل از غلظت است، به این حالت حذف اصطلاحاً "درجهٔ صفر کاذب" می‌گویند. اگر سرعت افزایش دوز بر ظرفیت حذف غلبه کند، حالت پایدار پلاسمایی ایجاد نخواهد شد. غلظت می‌تواند به همان صورتی که دوزدارو تداوم پیدا می‌کند، افزایش یابد. الگوی حذف با ظرفیت محدود، برای سه داروی رایج و مهم استفاده می‌شود: اتانول، فنی‌توئین و آسپیرین. کلیرانس مفهوم واقعی برای داروهایی که حذفشان با ظرفیت محدود می‌باشد، صدق نمی‌کند و AUC نمی‌تواند برای توصیف حذف چنین داروهایی به کار برده شود.

### B. حذف وابسته به جریان

در مقابل حذف محدود به ظرفیت دارو، تعدادی از داروها از طریق ارگانی که حذف را صورت می‌دهد، به سرعت پاک می‌شوند که به همین علت در غلظت واقعی بالینی دارو در خونی که ارگان را مشروب می‌سازد، طی گذر اول مقدار زیادی دارو از طریق آن ارگان حذف می‌شود. بنابراین حذف این داروها در درجه اول بستگی به میزان دریافت دارو توسط ارگانی دارد که آنها را حذف می‌کند. چنین داروهایی (جدول ۷-۴ را ببینید) داروهای با "استخراج بالا[2]" نیز نامیده می‌شوند، آنها معمولاً به طور کامل توسط ارگان حذف‌کننده، از خون حذف می‌شوند. جریان خون اندام، تعیین‌کنندهٔ اصلی آزادسازی دارو است، امّا اتصال به پروتئین پلاسما و پارتیشین‌بندی (Compartment) بین خون و سلول می‌تواند جهت داروهایی که به طور گسترده به صورت متصل می‌باشند و به مقدار زیادی استخراج می‌شوند، مهم باشد.

## نیمه عمر

نیمه عمر ($t_{1/2}$)، زمان مورد نیاز برای تغییر مقدار دارو در بدن به نصف مقدار اولیه، می‌باشد (یا در طول انفوزیون مداوم). در ساده‌ترین حالت و در طراحی مفیدترین رژیم‌های تعیین دوز، بدن به عنوان یک محفظهٔ واحد در نظر گرفته می‌شود (در شکل ۲B-۳ نشان داده شده است) که اندازه‌اش مساوی با حجم توزیع (V) می‌باشد. سیر زمانی دارو در بدن هم بستگی به حجم توزیع و هم کلیرانس دارد:

$$t_{1/2} = \frac{۰/۷ \times V}{\text{کلیرانس}} \qquad (۶)$$

حذف دارو می‌تواند به صورت یک فرآیند تصاعدی توصیف شود و به همین خاطر، زمان صرف شده برای یک کاهش دو برابری می‌تواند به صورت تناسب با Lln(2) نشان داده شود. ثابت ۰/۷

1- First order

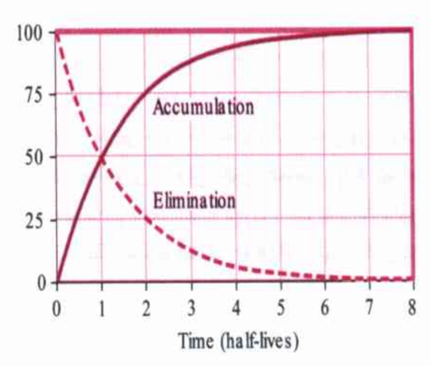
2- High-extraction

در معادله (۶) یک تقریب برای لگاریتم طبیعی ۲ می‌باشد.

نیمه عمر مفهوم باارزشی است، زیرا نشانگر زمان مورد نیاز برای رسیدن به ۵۰٪ حالت پایدار یا ۵۰٪ کاهش از حالت‌های پایدار، بعد از یک تغییر در سرعت تجویز دارو می‌باشد. شکل ۳-۳ نشانگر سیر زمانی تجمع دارو طی تزریق دارو با سرعت ثابت و سیر زمانی حذف دارو بعد از توقف یک تزریق می‌باشد که به حالت پایدار رسیده باشد.

حالات بیماری می‌تواند دو پارامتر فارماکوکینتیک اولیه را که به صورت فیزیولوژیکی با هم در ارتباطند تحت تأثیر قرار دهد: حجم توزیع و کلیرانس. تغییر در نیمه عمر، ضرورتاً منعکس‌کننده تغییر در حذف دارو نمی‌باشد. برای مثال، بیماران با نارسایی مزمن کلیوی، دچار کاهش در کلیرانس کلیوی دیگوکسین می‌شوند، امّا در عین حال کاهش در حجم توزیع نیز دارند. افزایش نیمه عمردیگوکسین، آن قدر نیست که براساس تغییر عملکرد کلیوی انتظار می‌رود. کاهش حجم توزیع ناشی از کاهش تودهٔ کلیوی و ماهیچهٔ اسکلتی و نتیجه آن، کاهش اتصال دیگوکسین به پمپ سدیم پتاسیم بافتی، می‌باشد.

بسیاری از داروها، فارماکوکینتیک چند بخشی را از خود نشان می‌دهند (همان طوری که در شکل‌های ۳-۲C و ۳-۲D نشان




**شکل ۳-۳.** سیر زمانی تجمع و حذف دارو. **خط تیره:** غلظت‌های پلاسمایی بازتابی از تجمع دارو در حین سرعت ثابت تجویز دارو هستند. ۵۰٪ غلظت در حالت ثابت پس از یک نیمه عمر، ۷۵٪ پس از دو نیمه عمر و بیش از ۹۰٪ پس از چهار نیمه عمر حاصل می‌شود. **خط چین:** غلظت‌های پلاسمایی بازتابی از حذف دارو پس از سرعت ثابت تجویز دارو در مرحله ایستا می‌باشد. ۵۰٪ دارو پس از یک نیمه عمر، ۷۵٪ پس از دو نیمه عمر از دست می‌رود. قانون «سرانگشتی» آن است که قبل از مشاهده اثرات کامل مقدار مصرف دارو باید چهار نیمه عمر از تجویز آن بگذرد که این براساس رسیدن منحنی تجمعی به بیش از ۹۰٪ غلظت حالت ایستاست.

داده شده است). تحت این شرایط نیمه عمر پایانی "واقعی" همان طوری که در جدول ۱-۳ نشان داده شده است، بزرگ‌تر از آن چیزی است که از معادله (۶) به دست می‌آید.

## تجمع دارو

هنگامی که دوزهای دارو تکرار شوند، دارو تا زمانی که دارو قطع شده در بدن تجمع پیدا می‌کند. این بدان علت است که یک زمان نامحدود (در تئوری) جهت حذف همهٔ دوز داده شده مورد نیاز می‌باشد. در واژه‌های بالینی، این بدان معناست که اگر فاصله دوز تجویزی کوتاه‌تر از چهار نیمه‌عمر باشد، تجمع، اتفاق خواهد افتاد.

به‌طور معکوس تجمع متناسب با کسری از دوز می‌باشد که در هر فاصلهٔ تجویز دوز از بین می‌رود. کسر از بین رفته، برابر با یک منهای بخشی است که قبل از تجویز دوز بعدی باقی می‌ماند. کسر باقی‌مانده، می‌تواند از روی فاصله دوز تجویز شده و نیمه عمر پیش‌بینی شود. یک شاخص رایج **تجمع، عامل تجمع** است.

$$\text{عامل تجمع} = \frac{۱}{\text{کسر از بین رفته در یک فاصله دوز تجویز شده}}$$

$$= \frac{۱}{۱ - \text{کسر باقی‌مانده}} \qquad (۷)$$

برای یک داروی تجویز شده با هر نیمه عمری، عامل تجمع $\frac{۱}{۰/۵}$ و یا ۲ می‌باشد. عامل تجمع نسبت غلظت در حالت پایدار به آن چه اولین بار متعاقب اولین دوز مشاهده شده، را پیش‌بینی می‌کند. بنابراین غلظت‌های حداکثری که بعد از دوزهای متقاطع در حالت پایدار حاصل می‌شوند، غلظت حداکثر بعد از تجویز اولین دوز ضربدر عامل تجمع می‌باشند.

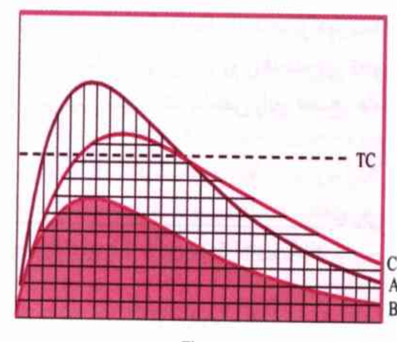
## فراهمی زیستی[۱]

فراهمی زیستی به معنای بخشی از داروی تغییر نیافته است که متعاقب تجویز با یک روش خاص، به گردش خون عمومی می‌رسد (جدول ۳-۳). مساحت زیر منحنی غلظت خونی ـ زمان (AUC) متناسب است با گستره فراهمی زیستی دارو در صورتی که حذف آن درجه اول باشد (شکل ۴-۳). جهت یک دوز داخل وریدی دارو، فراهمی زیستی برابر با یک در نظر گرفته می‌شود. برای یک داروی تجویز شده از راه خوراکی، فراهمی زیستی به دو دلیل می‌تواند کمتر از ۱۰۰ درصد در نظر گرفته شود: گسترهٔ جذب ناقص در دستگاه گوارش و حذف در گذر اوّل در کبد.

1- Bioavailablity

جدول ۳-۳ روش‌های تجویز، فراهمی‌زیستی و مشخصه‌های عمومی

| روش | فراهمی‌زیستی (٪) | مشخصات |
|---|---|---|
| داخل وریدی (IV) | ۱۰۰ (بنا به تعریف) | اغلب شروع اثر سریع دارند |
| داخل عضلانی (IM) | ۷۵ تا ۱۰۰≥ | اغلب حجم‌های بالا امکان‌پذیر است، ممکن است دردناک باشد |
| زیرجلدی (SC) | ۷۵ تا ۱۰۰≥ | حجم‌های کمتر از IM؛ ممکن است دردناک باشد |
| خوراکی (PO) | ۵ تا ۱۰۰> | مصرف آن سهل‌الوصول‌تر است، اثر گذر اول ممکن است واضح باشد. |
| رکتال (PR) | ۳۰ تا ۱۰۰> | اثر گذر اول کمتر از خوراکی می‌باشد. |
| استنشاقی | ۵ تا ۱۰۰> | اغلب بسیار شروع اثر سریعی دارند. |
| داخل جلدی | ۸۰ تا ۱۰۰≥ | اغلب جذب آهسته‌ای دارد، به سرعت عدم وجود اثر گذر اول، کاربرد دارد، مدت اثر طولانی‌تر است. |




**شکل ۴-۳.** منحنی‌های غلظت خونی ـ زمان که نشان می‌دهند چگونه تغییرات در سرعت جذب و میزان فراهمی‌زیستی می‌توانند بر مدت عمل و تأثیر مقدار کمی مصرف داروی تجویز شده در فرمولاسیون مختلف، اثر بگذارد. خط چین معرف غلظت هدف (TC) دارو در خون است.

### A. گسترهٔ جذب

پس از تجویز دهانی، دارو ممکن است به طور ناقص جذب شود، برای مثال فقط ۷۰ درصد یک دوز دیگوکسین به گردش خون عمومی می‌رسد. این امر اصولاً ناشی از فقدان جذب در لولهٔ گوارش است. داروهای دیگر یا فوق‌العاده آب دوست هستند (مثل آتنولول) و یا خیلی آب گریزند (مثل آسیکلوویر) که به سادگی جذب نمی‌شوند و در نتیجه فراهمی زیستی آنها ناقص است. اگر دارو خیلی آب گریز باشد، نمی‌تواند از غشای لیپیدی سلول عبور کند و اگر به شدت چربی دوست باشد، نمی‌تواند به اندازه کافی محلول باشد تا بتواند از عرض لایهٔ آب مجاور سلول عبور کند. داروها به خاطر وجود یک ناقل معکوس همراه با گلیکوپروتئین - P، ممکن است جذب نشوند. این پدیده به طور فعال دارو را به خارج سلول‌های دیوارهٔ لوله گوارش و به سمت عقب یعنی لومن لوله گوارش پمپ می‌کند. مهار گلیکوپروتئین ـ P و متابولیسم جدارهٔ لوله گوارش، مثلاً توسط عصارهٔ گریپ فروت می‌تواند موجب افزایش جذب دارو شود.

### B. حذف در گذر اول

متعاقب جذب از طریق دیوارهٔ لوله گوارش، خون ورید باب، دارو را قبل از ورود به درون گردش خون عمومی، وارد کبد می‌کند. یک دارو می‌تواند در دیوارهٔ لوله گوارش تجزیه و متابولیزه شود (برای مثال توسط سیستم آنزیمی CYP3A4) یا حتی در خون باب نیز این اتفاق رخ می‌دهد. اما به طور معمول پیش از اینکه دارو وارد گردش خون عمومی شود، این کبد است که مسئول متابولیسم آن می‌باشد. علاوه بر این، کبد می‌تواند دارو را به داخل صفرا ترشح کند. هر یک از این جایگاه‌ها می‌توانند در کاهش فراهمی زیستی مشارکت داشته باشند، و پدیده نهایی به عنوان حذف گذر اول شناخته می‌شود. اثر حذف کبدی گذر اول بر فراهمی زیستی به صورت نسبت استخراج[1] (ER) بیان می‌شود:

$$ER = \frac{\text{کلیرانس کبد}}{Q} \qquad (8a)$$

به طوری که Q، جریان خون کبدی است که به طور طبیعی حدود ۹۰ لیتر بر ساعت در شخصی با وزن ۷۰ کیلوگرم می‌باشد.

1- Extraction ratio

فراهمی زیستی عمومی یک دارو (F) می‌تواند از گسترهٔ جذب (f) و نسبت استخراج (ER) پیش‌بینی شود:

$$F = f \times (1\text{-}ER) \quad (8b)$$

دارویی چون مورفین معمولاً به طور کامل جذب می‌شود (f=1) و به همین خاطر اتلاف آن در لولهٔ گوارش قابل صرف نظرکردن است اما نسبت استخراج کبدی مورفین برابر کلیرانس مورفین (۶۰L/h/۷۰kg) تقسیم بر جریان خون کبدی (۹۰L/h/۷۰kg) یا ۰/۶۷ است و بنابراین (1-ER) برابر با ۰/۳۳ است. بنابراین فراهمی زیستی مورفین درحدود ۳۳٪ برآورد می‌شود که نزدیک به مقدار مشاهده شده است (جدول ۱-۳).

**C. سرعت جذب**

تفاوت بین سرعت و گستره جذب در شکل ۴-۳ نشان داده شده است. سرعت جذب توسط جایگاهی که تجویز صورت گرفته و فرمولاسیون دارو تعیین می‌گردد. هم سرعت جذب و هم گسترهٔ آن می‌توانند راندمان بالینی دارو را تحت تأثیر قرار دهند. سه دوز مختلف که در شکل ۴-۳ مشاهده می‌شوند، تفاوت‌هایی عمده در اثر بالینی از خود نشان داده‌اند. دوز B نیازمند دوز دو برابر آن برای رسیدن به غلظت‌های خونی معادل دوز A می‌باشد. تفاوت بین سرعت در دسترس قرارگیری می‌تواند برای داروهایی که به صورت دوز منفرد داده می‌شوند، همچون خواب‌آورها که برای القای خواب به کار می‌روند، مهم باشد. در این حالت، داروی با دوز A زودتر از داروی با دوز C به غلظت مورد نیاز خود می‌رسد. غلظت‌هایی از A نیز می‌توانند به سطح بالاتری رسیده و برای یک دوره طولانی بالاتر از غلظت مورد نظر باقی بمانند. در یک رژیم دوز چند تایی، دوز A و C میزان غلظت خونی یکسانی را پیدا خواهند کرد، اگر چه دوز A نشانگر غلظت‌های حداکثر بزرگتری و حداقل کوچکتر می‌باشد.

زمانی به مکانیسم جذب دارو، درجه صفر گفته می‌شود که میزان آن مستقل از مقدار داروی باقی‌مانده در لولهٔ گوارش باشد، برای مثال هنگامی که مکانیسم جذب دارو با سرعت خالی‌شدن معده یا فرمولاسیون دارویی با روش آزادسازی کنترل شده تعیین می‌گردد. در مقابل زمانی که دوز کامل در مایعات روده‌ای ـ معدی حل شود، سرعت‌جذب معمولاً کسری از غلظت روده‌ای‌ـ معده‌ای خواهد بود و در این صورت به آن درجه اول گفته می‌شود.

## نسبت استخراج و اثر گذر اول

کلیرانس عمومی، تحت تأثیر فراهمی زیستی قرار نمی‌گیرد، اما می‌تواند به طور مشخصی گستره دسترسی را تحت تأثیر قرار دهد زیرا نسبت استخراج را تعیین می‌کند (معادله ۸a). البته غلظت خونی که برای درمان لازم است، می‌تواند در صورتی که دوزهای بالاتری داده شوند، از روش خوراکی نیز تأمین شود. اما در این حالت، غلظت متابولیت‌های دارویی می‌توانند، به طور قابل‌توجهی بیشتر از آن چه متعاقب تجویز داخل رگی رخ می‌دهد، افزایش یابد. لیدوکائین و وراپامیل هر دو برای درمان آریتمی‌های قلبی به کار می‌روند و دارای فراهمی زیستی کمتر از ۴۰٪ هستند، اما لیدوکائین هرگز به صورت خوراکی داده نمی‌شود. زیرا باور بر این است که متابولیت‌هایش در مسمومیت دستگاه عصبی مرکزی مشارکت دارند. از داروهای دیگری که به میزان بسیار زیاد توسط کبد استخراج می‌شوند می‌توان به ایزونیازید، مورفین، پروپرانولول، وراپامیل و چندین داروی ضد اضطراب سه حلقه‌ای اشاره نمود (جدول ۱-۳).

داروهای با نسبت استخراج بالا، تنوع مشهودی را در فراهمی زیستی در افراد مختلف نشان می‌دهند که این به خاطر تفاوت‌های عملکردی کبد و جریان خون می‌باشد. این تفاوت‌ها می‌توانند تنوع معنی‌داری را در ایجاد غلظت دارو را بین افراد دریافت‌کنندهٔ دوزهای مشابه از داروهای با استخراج بالا، توجیه نمایند. برای داروهایی که به میزان بالایی توسط کبد استخراج می‌شوند، شانت خون پس از عبور از جایگاه‌های حذف در کبد باعث افزایش عمده‌ای در فراهمی دارو می‌گردد، حال آنکه در مورد داروهایی که به طور ناچیزی توسط کبد استخراج می‌شوند (به همین علت، تفاوت بین غلظت داروی ورودی و خروجی کوچک است) شانت خون عبوری از کبد، باعث تغییر ناچیزی در فراهمی می‌گردد. داروهایی که در جدول ۱-۳، توسط کبد به طور ناچیز استخراج می‌شوند، شامل کلروپروپامید، دیازپام، فنی‌توئین، تئوفیلین، تولبوتامید و وارفارین می‌باشند.

## مسیرهای مختلف تجویز و اثر گذر اول

روش‌های مختلف تجویز بالینی داروها (جدول ۳-۳) مزایای خاصی دارند: جهت سهولت (روش دهانی)، حداکثر رساندن غلظت در جایگاه عمل و حداقل رساندن آن در سایر بخش‌ها (مثلاً موضعی)، افزایش‌دادن زمان جذب دارو (تجویز داخل پوستی) و یا اجتناب از اثر گذر اول.

اثر گذر اول کبد، می‌تواند با استفاده از قرص‌های زیرزبانی و محصولات پوستی، و به میزان کمتر با استفاده از شیاف‌های مقعدی، حذف گردد. جذب زیر زبانی، دسترسی مستقیم به گردش خون عمومی را (بدون نیاز به ورید پورت) فراهم می‌کند.

روش پوستی، نیز همین مزیت را دارد. داروهای جذب شده از طریق راست روده تحتانی، که وارد بزرگ سیاهرگ تحتانی می‌گردند، کبد را دور می‌زنند. اما شیاف‌ها، تمایل به حرکت رو به بالا در راست روده و به سوی مناطقی دارند که سیاهرگ‌های آن نواحی به سمت کبد می‌روند. بنابراین، تنها حدود ۵۰٪ یک دوز رکتال می‌تواند برای دورزدن کبد قابل تصور باشد.

اگر چه داروهای تجویز شده از طریق استنشاق، اثرِ گذر اول کبدی را دور می‌زنند، ولی ریه می‌تواند به عنوان محلی برای از بین‌رفتن دارو طی گذر اول، از طریق دفع یا احتمالاً متابولیسم داروهای تجویزی توسط روش‌های غیر گوارشی (تزریقی)، عمل نماید.

## سیر زمانی اثر دارو

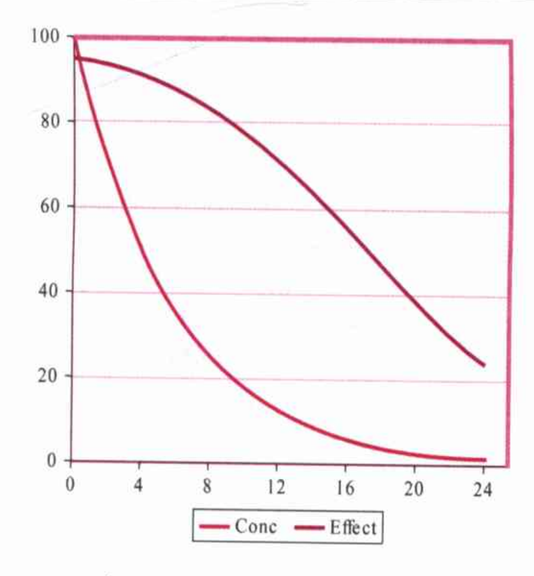
اصول فارماکوکینتیک (که در این فصل بحث شده‌اند) و فارماکودینامیک (که در فصل ۲ بحث شده‌اند) یک چارچوب را برای درک سیر زمانی اثر دارو فراهم می‌کنند.

### اثرات فوری

در ساده‌ترین وضعیت، اثرات دارو به طور مستقیم با غلظت‌های پلاسمایی ارتباط دارند، اما این لزوماً بدان معنا نیست که اثرات به سادگی به موازات سیر زمانی غلظت‌ها پیش می‌روند. از آنجایی که رابطه بین غلظت دارو و اثر، خطی نیست (مدل $E_{max}$ را که در فصل ۲ توصیف شده به خاطر بیاورید) اثر معمولاً به طور خطی با غلظت متناسب نمی‌باشد.

اثر یک مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) همچون انالاپریل را برابر غلظت پلاسمایی ACE در نظر بگیرید؛ نیمه عمر انالاپریل حدود ۳ ساعت است. بعد از تجویز یک دوز خوراکی ۱۰ میلی‌گرمی، غلظت پلاسمایی در ۳ ساعت حدوداً ۶۴ نانوگرم بر میلی‌لیتر خواهد بود. انالاپریل معمولاً یک بار در روز داده می‌شود، بنابراین هفت نیمه عمر از زمان غلظت حداکثر صرف خواهد شد تا به انتهای فواصل دوزبندی برسیم. غلظت انالاپریل بعد از هر نیمه عمر و وسعت مهار ACE مربوطه در شکل ۵-۳ نشان داده شده است. وسعت مهار ACE با استفاده از مدل $E_{max}$ محاسبه شده است، در حالی که $E_{max}$ یا حداکثر وسعت مهار ۱۰۰٪ بوده و $C_{50}$ (غلظتی که دارو در آن ۵۰٪ اثر را ایجاد می‌کند) حدود یک نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد.

توجه داشته باشید که غلظت‌های پلاسمایی انالاپریل به اندازه ۱۶ برابر ۱۲ ساعت اول (چهار نیمه عمر) بعد از رسیدن به




**شکل ۵-۳.** سیر زمانی غلظت و اثرات مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE). خط آبی غلظت نانوگرم در میلی‌لیتر انالاپریل پس از تک‌دوز را نشان می‌دهد. خط قرمز معرف درصد مهار هدف توسط ACE است. به اشکال مختلف سیر غلظت ـ زمان (توالی کاهش‌یابنده) و سیر اثر ـ زمان (کاهش خطی در منطقه مرکزی) توجه کنید.

حداکثر تغییر می‌کند، اما مهار ACE فقط در حدود ۲۰٪ کاهش می‌یابد. به خاطر این که غلظت‌ها طی این زمان به اندازه کافی در ارتباط با $C_{50}$ بالا هستند، اثر بر $C_{50}$ تقریباً ثابت است. بعد از ۲۴ ساعت، ACE حدوداً ۳۳٪ مهار می‌شود. این توضیح می‌دهد که چرا یک دارو با نیمه عمر کوتاه می‌تواند یک بار در روز داده شود و اثراتش در طول روز ثابت بماند. عامل کلیدی در واقع بالابودن غلظت اولیه در ارتباط با $C_{50}$ است. با وجود این که غلظت پلاسمایی در ۲۴ ساعت کمتر از ۱٪ حداکثر آن می‌باشد این غلظت پایین نیمی از $C_{50}$ خواهد بود. این برای داروهایی که روی آنزیم‌ها عمل می‌کنند (مثل مهارکننده‌های ACE)، یا در سطح گیرنده رقابت می‌کنند (مثل پروپرانولول) کاملاً معمول می‌باشد.

هنگامی که غلظت‌ها در دامنهٔ بین یک چهارم و چهار برابر $C_{50}$ باشند، سیر زمانی اثر ضرورتاً یک تابع خطی زمان می‌باشد. چهار نیمه عمر طول می‌کشد تا غلظت از ۸۰٪ $E_{Max}$ به ۲۰٪ برسد. ۱۵٪ اثر، در هر نیمه عمر تحت این دامنهٔ غلظتی از بین خواهد رفت. در غلظت‌های زیر یک‌چهارم $C_{50}$، اثر معمولاً رابطه مستقیم با غلظت داشته و سیر زمانی اثر دارو از کاهش تصاعدی

غلظت تبعیت خواهد کرد. تنها موقعی که غلظت در رابطه با $C_{50}$ پایین باشد مفهوم یک "نیمه عمر اثر دارو" معنادار خواهد بود.

## اثرات تأخیری

تغییر در اثرات داروها اغلب نسبت به تغییر غلظت پلاسمایی با تأخیر همراه است. این تأخیر می‌تواند منعکس‌کنندهٔ زمان مورد نیاز جهت توزیع دارو از پلاسما به جایگاه عمل آن باشد و تقریباً برای همه داروها صدق کند. تأخیر ناشی از توزیع، یک پدیدهٔ فارماکوکینتیک است که می‌تواند توجیه‌کننده تأخیرات چند دقیقه‌ای باشد. این توجیه در مورد تأخیر اثرات بعد از تزریق داخل رگی داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی (CNS) همچون تیوپنتال[1] نیز می‌تواند صدق کند.

برخی از داروها به‌طور قدرتمندی به گیرنده متصل می‌شوند و نیمه عمر جدا شدن آنها از گیرنده است که اثرات آنها را تعیین می‌کند (برای مثال دیگوکسین). نکته این زمان پروسه اتصال و جداشدن دارو به گیرنده است که تعادل پاسخ ـ گیرنده را تعیین می‌کند. این پدیده دقیقاً همان اصلی است که زمان تجمع دارو را در شکل تجویز دارو به فرم انفوزیون پایدار را تعیین می‌کند (شکل ۳-۳ را ببینید).

یکی از دلایل شایع تأخیرهای بیشتر در بروز اثرات داروها، به ویژه مواردی که چند ساعت، تا چند روز طول می‌کشند، فرآیندهای تولید و تبدیل آهسته یک ماده فیزیولوژیک است که در بیان اثر دارو نقش دارد. برای مثال وارفارین از طریق مهار اپوکسیداز ویتامین K در کبد، به صورت یک ضد انعقاد عمل می‌کند. این عمل وارفارین به سرعت اتفاق می‌افتد و مهار آنزیم به شدت با غلظت‌های پلاسمایی وارفارین ارتباط دارد. برای مثال، اثر بالینی وارفارین بر زمان پروترومبین، می‌تواند به صورت کاهش در غلظت مجموعه پروترومبین مربوط به فاکتورهای لخته، خود را نشان دهد. از طرفی مهار اپوکسیداز ویتامین K، ساخته‌شدن این فاکتورهای لخته‌ساز را کاهش می‌دهد، اما کمپلکس دارای یک نیمه عمر طولانی است (حدود ۱۴ ساعت) و این نیمه عمر، تعیین‌کننده مدت زمانی است که برای رسیدن غلظت فاکتورهای لخته‌ای به یک حالت پایدار جدید و برای ظهور اثر دارو و ایجاد غلظت پلاسمایی وارفارین، مورد نیاز است.

## اثرات تجمعی

تعدادی از اثرات دارویی، مشخصاً با اثر تجمعی آنها ارتباط دارند تا ویژگی برگشت‌پذیری سریع. سمیت کلیوی آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (مثل جنتامایسین)، زمانی شدیدتر می‌شود که تجویز به صورت تزریق پیوسته و ثابت باشد تا این که دوزهای منقطع اعمال شود. به نظر می‌رسد، تجمع آمینوگلیکوزیدها در قشر کلیه عامل آسیب کلیوی باشد. با وجودی که در هر دو روش دوزدارویی یک میزان غلظت میانگین پایدار را ایجاد می‌کنند، دوز منقطع غلظت‌های حداکثر بالاتری را تولید می‌کند که مکانیسم بازجذب را در قشر اشباع می‌کند. بنابراین تجمع آمینوگلیکوزیدها در کلیه کمتر روی می‌دهد. تفاوت در سمیت یک پیامد، با در نظرگرفتن الگوهای متفاوت غلظت و مکانیسم‌های بازجذب اشباع‌پذیر، قابل پیش‌بینی می‌باشد.

اثر تعدادی از داروهای به کار رفته در درمان سرطان نیز منعکس‌کنندهٔ یک عمل تجمعی می‌باشد. مثلاً، میزان اتصال یک دارو به DNA متناسب با غلظت دارو است و معمولاً غیر قابل برگشت می‌باشد. بنابراین اثر بر روی رشد تومور نیز پیامد قرارگرفتن در معرض دارو به صورت تجمعی می‌باشد. شاخص‌های میزان قرارگیری در معرض دارو نظیر AUC، راهکاری برای درمان اختصاصی هر فرد مهیا می‌کند.

# طراحی منطقی یک رژیم دارویی با استفاده از غلظت هدف

یک رژیم دوز دارویی متناسب، برپایه این اعتقاد بنا می‌شود که یک **غلظت هدف**[2] وجود دارد که اثر درمانی مطلوب را تولید می‌کند. با در نظر گرفتن عوامل فارماکوکینتیک تعیین‌کنندهٔ ارتباط دوز ـ غلظت، این امکان وجود دارد که دوزدارویی به صورت اختصاصی برای یک فرد تامین شود تا غلظت هدف فراهم گردد. گستره‌های غلظتی مؤثری که در جدول ۱-۳ نشان داده شده‌اند، یک راهنما از غلظت‌های اندازه‌گیری شده در شرایطی است که بیماران به طور مؤثری در حال درمان می‌باشند. غلظت هدف اولیه باید معمولاً از انتهای پایینی این گستره انتخاب گردد. در برخی شرایط، غلظت هدف بستگی به هدف درمانی خاص دارد. مثلاً کنترل فیبریلاسیون دهلیزی توسط دیگوکسین اغلب نیازمند یک غلظت هدف ۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر بوده، در حالی که نارسایی قلبی به طور مطلوبی با غلظت هدف ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر کنترل می‌شود.

## دوز نگهدارنده[3]

در اغلب موارد بالینی، تجویز داروها در جهت پایداری وضعیت

1- Thiopental
2- Target concentration
3- Maintenance dose

## مثال: محاسبه مقدار مصرف نگهدارنده

غلظت هدف تئوفیلین پلاسما در حد ۱۰mg/L برای تخفیف آسم حاد برونشی در یک بیمار مطلوب است. اگر بیمار غیرسیگاری بوده و از سایر جهات غیر از آسم، طبیعی باشد، از میانه کلیرانس که در جدول ۱-۳ آمده یعنی ۲/۸L/h/۷۰kg استفاده می‌کنیم. از آنجا که دارو به صورت تجویز وریدی می‌باشد، F = ۱.

سرعت مقدار مصرف = CL × TC

= ۲/۸L/h/۷۰kg × ۱۰mg/L

= ۲۸mg/h/۷۰kg

بنابراین در این بیمار، سرعت مناسب تزریق ۲۸mg/h/۷۰kg خواهد بود.

اگر حمله آسم برطرف شود، ممکن است پزشک بخواهد سطح پلاسمایی را با استفاده از تئوفیلین خوراکی به صورت هر ۱۲ ساعت به صورت طولانی رهش، حفظ کند تا به مقدار تزریق وریدی مداوم، نزدیک شود. براساس جدول ۱-۳، F خوراکی، ۹۶٪ می‌باشد. هنگامی که فواصل مصرف، ۱۲ ساعت باشد، اندازه هر مقدار مصرف نگهدارنده چنین خواهد بود:

$$\text{مقدارمصرف نگه‌دارنده} = \frac{\text{سرعت مقدار مصرف}}{F} \times \text{فواصل مقدار مصرف}$$

$$= \frac{۲۸mg/h}{۰/۹۶} \times ۱۲ \text{ ساعت}$$

$$= ۳۵۰mg$$

بدین ترتیب باید قرص یا کپسول دارای مقدار مطلوب ۳۵۰mg به فواصل ۱۲ ساعته تجویز شود. اگر از مقدار مصرف با فواصل ۸ ساعته استفاده می‌شود، مقدار مطلوب ۲۳۳mg و اگر دارو یک بار در روز مصرف می‌شود، مقدار آن ۷۰۰mg خواهد بود. در عمل، می‌توان F را از معادله حذف کرد چون F تقریباً برابر ۱ است.

دارو در بدن می‌باشد، بدین معنا که دارو به حد کفایت داده می‌شود تا هر دوز، بتواند جایگزین داروی حذف شده گردد. بنابراین محاسبه دوز نگهدارنده مناسب، یک هدف مهم می‌باشد. کلیرانس به عنوان مهم‌ترین واژه فارماکوکینتیکی برای تعریف منطقی یک رژیم دوزدارویی حالت پایدار[1] در نظر گرفته می‌شود. در حالت پایدار میزان دوزدارو (سرعت ورود) باید با میزان حذف (سرعت خروج) برابر باشد. با جایگزینی غلظت هدف (TC) به جای غلظت (C) در معادلهٔ (۴) می‌توان میزان دوز نگهدارنده را پیش‌بینی کرد:

میزان حذف حالت پایدار = میزان دوز در حالت پایدار

$$= CL \times TC \qquad (۹)$$

بنابراین اگر غلظت هدف مطلوب شناخته شود، کلیرانسی که میزان دوزدارویی بیمار را مشخص می‌کند، تعیین خواهد شد. اگر دارو از طریقی تجویز شود که دارای فراهمی زیستی کمتر از ۱۰۰٪ باشد، بنابراین میزان دوز پیش‌بینی شده باید توسط معادلهٔ ۹ تعدیل شود. برای دوز خوراکی:

$$\text{میزان دوز خوراکی} = \frac{\text{میزان دوز}}{\text{فراهمی زیستی خوراکی F}} \qquad (۱۰)$$

اگر دوزهای منقطع داده شود، دوز نگهدارنده از معادله زیر محاسبه می‌شود:

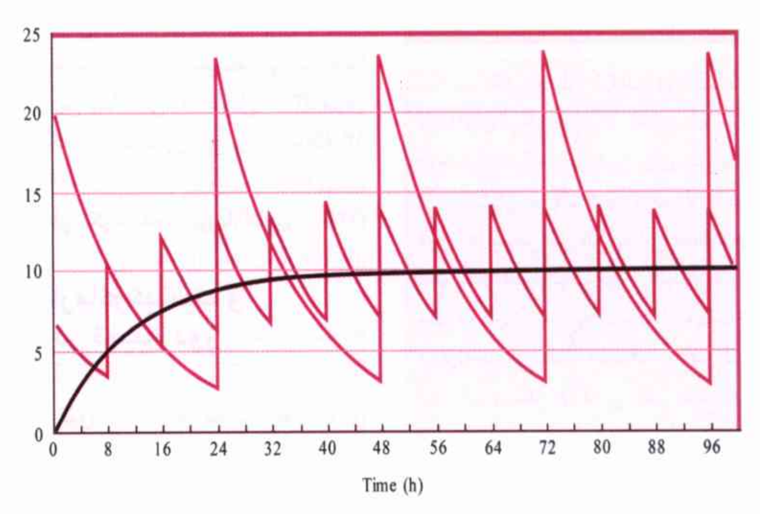
$$\text{فواصل دوز} \times \text{میزان دوز} = \text{دوز نگهدارنده} \qquad (۱۱)$$

(متن داخل کادر را ببینید: محاسبه دوز نگهدارنده)

توجه کنید که غلظت حالت پایدار ایجاد شده توسط تزریق پیوسته یا غلظت میانگین متعاقب دوز منقطع، فقط به کلیرانس بستگی دارد. حجم توزیع و نیمه عمر جهت تعیین غلظت پلاسمایی میانگین مورد انتظار از یک میزان دوز تجویزی و یا پیش‌بینی میزان دوز برای ایجاد غلظت هدف مطلوب، مورد نیاز نمی‌باشند. شکل ۶-۳ نشانگر آن است که در فواصل دوز مختلف، نمودارهای غلظت ـ زمان دارای مقادیر حداکثر و حداقل مختلفی هستند، هر چند سطح میانگین همیشه ۱۰ میلی‌گرم بر لیتر می‌باشد.

تخمین‌های میزان دوز و غلظت‌های میانگین در حالت پایدار که می‌توانند با استفاده از کلیرانس محاسبه شوند، مستقل از هر مدل فارماکوکینتیک خاص هستند. در مقابل، تعیین غلظت‌های پایدار حداکثر و حداقل، نیازمند ایده‌هایی درباره مدل فارماکوکینتیکی می‌باشند. عامل تجمع (معادله [۷]) بیان می‌کند

1- Steady-state (SS)




**شکل ۶-۳.** ارتباط میان تواتر مقدار مصرف و غلظت‌های حداکثر و حداقل پلاسمایی هنگامی که سطح غلظت پلاسمایی تئوفیلین در حد ۱۰mg/L ثابت می‌ماند. خطی که به آرامی بالا می‌رود، غلظت پلاسمایی حاصل از تزریق وریدی ۲۸mg/h را نشان می‌دهد. مقادیر مصرف برای تجویز هر ۸ ساعت (خط نارنجی) ۲۲۴mg و برای ۲۴ ساعت (خط آبی) ۶۷۲mg است. در هر یک از سه مورد، میانه غلظت پلاسمایی حالت ایستا ۱۰mg/L است.

که دارو از یک مدل بدنی تک محفظه‌ای تبعیت می‌کند (شکل ۳-۲B) و پیش‌بینی غلظت حداکثر، بیانگر آن است که میزان جذب، سریع‌تر از میزان حذف می‌باشد. برای محاسبه غلظت‌های حداکثر و حداقل در وضعیت بالینی، این پیشنهادات معمولاً قابل توجیه و مستدل هستند.

## دوز بارگذاری[1]

هرگاه زمان رسیدن به حالت پایداری (SS) قابل توجه باشد (معمولاً برای داروهای دارای نیمه عمر طولانی)، مطلوب آن است که یک دوز بارگذاری را تجویز کنیم که به طور مشخص غلظت دارو در پلاسما را تا غلظت هدف افزایش دهد. از نظر تئوری، تنها مقدار دوز بارگذاری شونده جهت محاسبه مورد نیاز است، (نه میزان سرعت تجویز آن) و برای اولین تقریب‌گیری نیز این موضوع صدق می‌کند. حجم توزیع، ضریب تناسبی است که مقدار کل داروی بدن را به غلظت در پلاسما مربوط می‌سازد. جهت رسیدن دوز بارگذاری به غلظت هدف، برطبق معادلهٔ (۱)

مقدار داروی موجود در بدن

بلافاصله بعد از تجویز دوز بارگذاری = دوز بارگذاری

$$= V \times TC \quad (۱۲)$$

برای مثال در مورد تئوفیلین (که در کادر مذکور آورده شده است) دوز بارگذاری آن ۳۵۰ میلی‌گرم (۳۵L×۱۰mg/L) برای شخص ۷۰ کیلوگرمی می‌باشد. برای بیشتر داروها، دوز بارگذاری می‌تواند، به عنوان یک تک دوز بر طبق روش انتخاب شده، تجویز شود.

تا این جا، ما از این حقیقت که تعدادی از داروها از فارماکوکینتیک چندکمپارتمانی پیچیده‌تری تبعیت می‌کنند غافل شده‌ایم. مثلاً پدیده توزیع که با مدل دو محفظه‌ای در شکل ۲-۳ نشان داده شده است. این امر با اکثر حالات عمده مطابقت دارد اما در تعدادی از حالات، فاز توزیع نباید مورد غفلت واقع شود، به ویژه در هر دو اگر با محاسبهٔ دوزهای بارگذاری، میزان جذب نسبت به توزیع سریع باشد، (این همیشه برای تجویز درون رگی حقیقت دارد) غلظت دارو در پلاسما پس از یک دوز بارگذاری که با استفاده از حجم ظاهری توزیع محاسبه شده، ممکن است در ابتدا به طور قابل توجهی بالاتر از حد مطلوب باشد و مسمومیت شدید به صورت گذرا ایجاد شود. این امر به ویژه در تجویز داروهای ضد آریتمی همچون لیدوکائین مهم می‌باشد، جایی که ممکن است یک پاسخ مسمومیت آنی رخ دهد. بنابراین، در حالی که تخمین مقدار یک دوز بارگذاری می‌تواند کاملاً صحیح باشد، میزان تجویز می‌تواند در جلوگیری از غلظت‌های اضافی دارو حیاتی باشد، و تجویز آهسته یک داروی داخل رگی (طی دقایق در مقایسه با ثانیه‌ها) همیشه اهمیت دارد.

1- Loading dose

زمانی که دوزهای منقطع داده شوند، دوز بارگذاری محاسبه شده از معادله ۱۲ فقط به غلظت پایدار متوسط می‌رسد و با غلظت پایدار حداکثر تطبیق پیدا نمی‌کند (شکل ۶-۳). برای تطبیق غلظت پایدار حداکثر، دوز بارگذاری می‌تواند از معادله ۱۳ محاسبه شود.

عامل تجمع × دوز نگهدارنده = دوز بارگذاری (۱۳)

## مداخله: کاربرد فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک در تعیین دوز

اصول پایه اشاره شده در فوق که به منظور تفسیر غلظت داروی مورد مصرف بالینی استفاده می‌شود بر مبنای سه متغیر عمده فارماکوکینتیکی شامل جذب، کلیرانس و حجم توزیع (و متغیر مشتق شده: نیمه عمر) می‌باشد. همچنین علاوه بر این می‌توان از دو متغیر عمده فارماکودینامیکی که شامل حداکثر اثر قابل دسترس در بافت هدف و حساسیت بافت‌ها می‌باشد نیز می‌توان بهره جست. بیماری‌ها می‌توانند تمامی این متغیرها را تغییر دهند. توانایی پیش‌بینی تأثیر بیماری‌ها و حالات مختلف آن‌ها بر پارامترهای فارماکوکینتیکی و فارماکودینامیکی و تعدیل دوز از اهمیت بسزائی برخوردار است. (کادر راهکار غلظت هدف را ببینید).

### متغیرهای فارماکوکینتیک

**A. ورود**

مقدار دارویی که وارد بدن می‌شود به میزان پذیرش بیمار در مورد رژیم مربوطه و به میزان سرعت و وسعت انتقال دارو از جایگاه تجویز به خون بستگی دارد.

دوز بیش از حد و دوز پایین‌تر از حد لازم، هر دو جنبه‌هایی از نارسایی در پذیرش می‌باشند که می‌توانند از طریق اندازه‌گیری غلظت آشکار گردند، به ویژه زمانی که انحراف‌های واضح از مقادیر مورد انتظار حاصل گردد. اگر پذیرش، کافی تشخیص داده شود، ناهنجاری‌های جذب در روده کوچک می‌تواند علت غلظت‌های پایین غیر طبیعی باشد. تغییرات در میزان فراهمی زیستی به ندرت بر اثر بی‌نظمی در ساخت فرمولاسیون دارویی خاص ایجاد می‌شوند. به طور معمول، نوسانات فراهمی زیستی ناشی از متابولیسم، حین جذب صورت می‌گیرند.

**B. کلیرانس**

کلیرانس ناقص زمانی روی می‌دهد که اختلال عمده‌ای در

### راهکار غلظت هدف

شناخت نقش اصلی غلظت در ارتباط فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک به راهکار غلظت هدف انجامیده است. اصول فارماکودینامیک را می‌توان برای پیش‌بینی غلظت مورد نیاز برای دستیابی به یک درجه خاص از اثر درمانی، مورد استفاده قرار داد. سپس می‌توان به این غلظت هدف با استفاده از اصول فارماکوکینتیک برای رسیدن به رژیم مناسب مقدار مصرف دارو، دست یافت. راهکار غلظت هدف فرآیندی برای بهینه‌سازی مقدار مصرف در هر فرد براساس پاسخ اندازه‌گیری شده جایگزین نظیر غلظت دارو می‌باشد:

۱. غلظت هدف (TC) را انتخاب کنید.
۲. حجم توزیع (Vd) و کلیرانس (CL) را براساس مقادیر استاندارد جمعیت (جدول ۱-۳) با تطابق از نظر عواملی چون وزن و عملکرد کلیوی، پیش‌بینی کنید.
۳. مقدار مصرف بارگیری یا نگهدارنده را براساس محاسبهٔ TC، Vd و CL تجویز کنید.
۴. پاسخ بیمار و غلظت دارویی را بسنجید.
۵. Vd و یا CL را براساس غلظت اندازه‌گیری شده بازبینی کنید.
۶. مراحل ۵-۳ را تکرار کنید، مقدار مصرف پیش‌بینی شده را تا رسیدن به TC تطبیق دهید.

عملکرد کلیه‌ها، کبد و یا قلب ایجاد شود. کلیرانس کراتینین یک شاخص مفید کمّی جهت ارزیابی عملکرد کلیوی می‌باشد. در مقابل، کلیرانس دارو می‌تواند شاخص مفیدی در مورد پیامدهایی همچون نارسایی قلبی، کلیوی یا کبدی باشد که اغلب با نمودهای عینی بزرگ‌تری نسبت به یافته‌های بالینی یا دیگر آزمون‌های آزمایشگاهی همراه می‌باشند. به عنوان مثال، زمانی که عملکرد کلیوی به سرعت تغییر کند، تخمین کلیرانس آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی در مقایسه با کراتینین می‌تواند یک شاخص واقعی‌تر برای تصفیه گلومرولی سرم باشد.

این واقعیت نشان داده شده است که بیماری کبدی، کلیرانس را کاهش داده و نیمه عمر بسیاری از داروها را طولانی می‌کند. اما برای تعدادی از داروهای دیگر که توسط فرآیندهای کبدی حذف می‌شوند، هیچ تغییراتی در کلیرانس یا نیمه عمر آنها طی این بیماری ثبت نشده است. این امر منعکس‌کنندهٔ آن است که بیماری کبدی همیشه کلیرانس داخلی کبد را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. در حال حاضر، هیچ شاخص عملکردی معتبری برای

متابولیزه‌کردن دارو توسط کبد وجود ندارد که بتوان از آن جهت پیش‌بینی تغییرات کلیرانس کبد (مشابه با استفاده از کلیرانس کراتینین به عنوان یک شاخص کلیرانس دارو توسط کلیه) استفاده نمود.

**C. حجم توزیع**

حجم ظاهری توزیع، منعکس‌کنندهٔ یک تعادل بین اتصال دارو به بافت‌ها (که غلظت پلاسمایی را کاهش می‌دهد و حجم ظاهری آن را بیشتر می‌کند) و اتصال به پروتئین‌های پلاسما (که غلظت پلاسمایی را افزایش می‌دهد و حجم ظاهری را کوچکتر می‌کند)، می‌باشد. تغییرات در هر دوی اتصال بافتی یا پلاسمایی، می‌تواند حجم ظاهری توزیع تعیین‌شده از طریق اندازه‌گیری‌های غلظت پلاسمایی را تغییر دهد. افراد مسن‌تر دچار کاهش نسبی در تودهٔ ماهیچه اسکلتی بوده و دارای حجم ظاهری کوچک‌تر توزیع دیگوکسین (که به پروتئین‌های ماهیچه متصل می‌گردد) می‌باشند. حجم توزیع می‌تواند، در بیماران چاق بیش از حد تخمین زده شود که این موضوع براساس وزن بدن می‌باشد، درحالی‌که دارو وارد بافت‌های چربی نشده است، همان‌طوری که درمورد وضعیت دیگوکسین پیش می‌آید. درمقابل، تئوفیلین دارای یک حجم توزیع مشابه با آب کل بدن می‌باشد. بافت چربی مانند دیگر بافت‌ها دارای آب می‌باشد، بنابراین حجم کل ظاهری توزیع تئوفیلین ـ حتی در بیماران چاق، متناسب با وزن بدن می‌باشد.

تجمع غیرطبیعی مایعات ـ (ادم، آسیت، افیوژن ریوی) می‌توانند به طور مشخصی حجم توزیع داروهایی همچون جنتامایسین که آب دوست بوده و دارای حجم‌های توزیع کوچکی هستند را افزایش دهد.

**D. نیمه عمر**

تفاوت‌های بین کلیرانس و نیمه عمر در تعریف مکانیسم‌های ایجادکننده اثر یک بیماری بر دارو، مهم هستند. برای مثال نیمه‌عمر دیازپام با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد، ولی کلیرانس این دارو با سن تغییر نمی‌کند. افزایش نیمه‌عمر دیازپام، بر اثر تغییراتی در حجم توزیع طی افزایش سن ایجاد می‌شود، حال آنکه پدیده‌های متابولیک حذف دارو، کاملاً ثابت می‌باشند.

## متغیرهای فارماکودینامیک

**A. حداکثر اثر**

همه پاسخ‌های فارماکولوژیک دارای یک اثر حداکثری ($E_{max}$) هستند، مهم نیست که غلظت دارو چطور بالا می‌رود، بلکه نقطه‌ای مهم است که بعد از آن، هیچ افزایشی در پاسخ صورت نگیرد.

اگر افزایش دوز در یک بیمار خاص منجر به افزایش پاسخ بالینی نشود، می‌توان گفت که اثر حداکثری ایجاد شده است. شناختن اثر حداکثری، جهت اجتناب از افزایش‌های غیر مؤثر دوز (با ایجاد خطر سمیت)، مفید می‌باشد.

**B. حساسیت**

حساسیت یک عضو هدف به غلظت دارو از طریق غلظت مورد نیاز برای تولید ۵۰٪ اثر حداکثر یعنی $C_{50}$، مشخص می‌گردد. نارسایی در پاسخ که ناشی از کاهش حساسیت به دارو است می‌تواند با اندازه‌گیری (در یک بیمار که وضعیتش بهتر نشده است) آشکار گردد چون غلظت‌های دارویی معمولاً با پاسخ درمانی همراهند. این پدیده می‌تواند نتیجه یک فیزیولوژی ناهنجار باشد ـ برای مثال پتاسیم بالای خون (هیپرکالمی) پاسخ‌دهی به دیگوکسین را کاهش می‌دهد یا داروهای آنتاگونیستی مثل مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیمی، پاسخ اینوتروپیک (افزایش قدرت ضربان قلب) را به دیگوکسین کاهش می‌دهند.

افزایش حساسیت به یک دارو معمولاً ازطریق پاسخ‌های شدید به دوزهای کوچک یا معمولی مشخص می‌شود. طبیعت فارماکودینامیک این حساسیت می‌تواند با اندازه‌گیری غلظت‌های دارو و پایین بودن این‌ها در مقایسه با اثر مورد مشاهده، ثابت شود.

# تفسیر اندازه‌گیری‌های غلظت دارو

## کلیرانس

کلیرانس به تنهایی مهم‌ترین عامل تعیین‌کنندهٔ غلظت دارو می‌باشد. تفسیر اندازه‌گیری‌های غلظت‌های دارو، بستگی به درک واضح از سه عاملی دارد که کلیرانس را تحت تأثیر قرار می‌دهند: دوز، جریان خون عضو و عملکرد داخلی کبد و کلیه‌ها. هر یک از این عوامل، زمانی در نظر گرفته می‌شوند که تفسیر کلیرانس با استفاده از غلظت دارو محاسبه شده باشد.

تغییرات در اتصال پروتئین می‌تواند باعث این اعتقاد شود که تغییر در کلیرانس، صورت می‌گیرد (کادر سوم را نگاه کنید). عواملی که اتصال پروتئین را تحت تأثیر قرار می‌دهند، شامل موارد زیر هستند:

## آیا اتصال به پروتئین‌های پلاسما، اهمیت دارد؟

از اتصال به پروتئین‌های پلاسما غالباً به عنوان عاملی که در فارماکوکینتیک، فارماکودینامیک و تداخلات دارویی نقش دارد، یاد می‌شود. با این حال، هیچ مثال مرتبط بالینی از تغییرات در جابجایی یا اثرات دارو که بتواند به وضوح به تغییرات در پروتئین اتصالی پلاسما نسبت داده شود، موجود نمی‌باشد. این عقیده که اگر یک دارو از پروتئین‌های پلاسما جدا شود، سبب افزایش غلظت داروی متصل شده و افزایش اثر دارو و احتمالاً ایجاد سمیت می‌شود، یک مثال ساده و مشخص است. متأسفانه، این نظریه ساده که در آزمایشگاه مناسب به نظر می‌رسد، در بدن صدق نمی‌کند چرا که بدن یک سیستم باز قادر به حذف داروی متصل نشده می‌باشد.

اول آنکه یک تغییر به ظاهر شدید در کسر داروی متصل نشده از ۱٪ به ۱۰٪ سبب آزادسازی کمتر از ۵٪ کل داروی موجود در بدن به بخش پیوند نشده می‌شود چرا که کمتر از یک‌سوم دارو در بدن حتی در بیشترین میزان اتصال، به پروتئین‌های پلاسما متصل است (مثلاً وارفارین). داروی جدا شده از پروتئین پلاسما، در حجم توزیع، بخش می‌شود و لذا ۵٪ افزایش در مقدار متصل نشدهٔ دارو در بدن سبب حداکثر ۵٪ افزایش در فعالیت فارماکولوژیک داروی متصل نشده در موضع اثر می‌شود.

دوم آنکه، هنگامی که مقدار داروی متصل شده در پلاسما افزایش یابد، سرعت حذف افزایش یافته (اگر کلیرانس داروی متصل شده، تغییر نکند) و پس از چهار نیمه عمر، غلظت داروی اتصال نیافته به وضعیت ایستای قبلی خود بازخواهد گشت. هنگامی که تعاملات دارویی مرتبط با جابجایی پروتئین متصل شده و اثرات بالینی مهم آن، تحت مطالعه قرار می‌گیرد، معلوم می‌شود که داروی جدا شده، مهارکنندهٔ کلیرانس نیز هست و تغییر در **کلیرانس** داروی **متصل نشده**، مکانیسم مرتبط توجیه کننده تعامل است.

اهمیت بالینی اتصال به پروتئین‌های پلاسما، تنها کمک به تفسیر اندازه‌گیری غلظت دارو است. هنگامی که پروتئین‌های پلاسما کمتر از حد طبیعی باشند، غلظت تام دارو کمتر می‌شود اما غلظت داروی متصل نشده، متأثر نمی‌گردد.

۱. **غلظت آلبومین:** داروهایی همچون فنی‌توئین، سالیسیلات‌ها و دیزوپیرامید[1]، به طور گسترده‌ای به آلبومین پلاسما متصل می‌شوند. سطوح آلبومین در برخی بیماری‌ها پایین است که منجر به پایین آمدن غلظت‌های دارویی تام می‌شود.

۲. **غلظت گلیکوپروتئین آلفا یک ـ اسید گلیکوپروتئین:** گلیکوپروتئین آلفا یک اسید گلیکوپروتئین، دارای اتصالی مهم با جایگاه‌های اتصال برای داروهایی همچون کینیدین، لیدوکائین، و پروپرانولول می‌باشد. در بیماری‌های التهابی حاد افزایش می‌یابد و باعث تغییرات عمده‌ای در غلظت پلاسمایی کل این داروها می‌شود، حتی اگر حذف دارو بدون تغییر بماند.

۳. **اتصال به پروتئین با ظرفیت محدود:** اتصال داروها به پروتئین‌های پلاسما دارای ظرفیت محدود است. غلظت‌های درمانی سالیسیلات‌ها و پردنیزولون نشان‌دهنده اتصال به پروتئین وابسته به غلظت هستند. غلظت داروی غیر متصل توسط میزان دوز و کلیرانس تعیین می‌شود (که بدون تغییر هستند). در مورد داروهای با نسبت استخراج پایین، با اتصال به پروتئین، افزایش در میزان دوز باعث تغییراتی در غلظت داروی غیرمتصل می‌شود که از لحاظ فارماکودینامیکی مهم می‌باشد. غلظت کل دارو با سرعتی کمتر در مقایسه با میزان دوز افزایش می‌یابد که نشانگر اشباع اتصال به پروتئین در غلظت‌های بالاتر می‌باشد.

۴. **اتصال به سلول‌های خون:** داروهایی نظیر سیکلوسپورین و تاکرولیموس به مقادیر بسیار زیاد به سلول‌های گلبول‌های قرمز خون متصل می‌شوند. به‌طور کلی غلظت تام خونی این داروها اندازه‌گیری شده و حدوداً ۵۰ برابر غلیظ‌تر از غلظت پلاسمایی هستند. کاهش در غلظت سلول‌های خونی (که با هماتوکریت مشخص می‌شود) سبب افت غلظت خونی بدون تغییر در غلظت فعال فارماکولوژیکی این داروها می‌شود. استانداردسازی غلظت داروها نسبت به غلظت استاندارد هماتوکریت سبب تغییر بهتر ارتباط غلظت ـ اثر در مورد این داروها خواهد شد.

## سابقه مصرف دوزهای دارو

سابقه مصرف داروی معتبر در صورتی می‌تواند ضروری باشد که توان مقدار حداکثر را از اندازه‌گیری غلظت دارو به دست آورد. در

1- Dysopyramide

حقیقت، اگر سابقه مصرف ناشناخته یا ناکامل باشد، اندازه‌گیری غلظت دارو تمام ارزش خود را از دست می‌دهد.

## زمان نمونه‌گیری جهت تعیین غلظت

اطلاعات درمورد میزان و وسعت جذب دارو در یک بیمار به‌ندرت می‌تواند ازنظر بالینی اهمیت بالایی داشته باشد. اما جذب معمولاً طی ۲ ساعت اول بعداز تجویز یک دارو صورت می‌گیرد و برطبق غذای مصرفی، وضعیت تعادلی بدن و فعالیت بدنی می‌تواند تغییر کند. بنابراین مهم است که قبل از کامل‌شدن جذب از خونگیری اجتناب ورزید (حدود ۲ ساعت بعد از یک دوز خوراکی). تلاش‌های صورت‌گرفته برای اندازه‌گیری غلظت‌های حداکثری کمی، به محض تجویز دوز خوراکی، معمولاً ناموفق بوده و اعتبار اندازه‌گیری را مخدوش می‌کند، چون جذب کامل نشده است.

تعدادی از داروها، همچون دیگوکسین و لیتیوم چندین ساعت وقت لازم دارند تا در بافت‌ها توزیع شوند. نمونه‌های دیگوکسین باید حداقل ۶ ساعت بعد از آخرین دوز و نمونه لیتیوم بلافاصله قبل از دوز بعدی (معمولاً ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز) تهیه شوند. آمینوگلیکوزیدها به کاملاً سریع توزیع می‌شوند، اما جهت گرفتن نمونه حدود یک ساعت بعد از دادن دوز قبلی باید صبر کرد.

کلیرانس را به راحتی از طریق سرعت ایجاد دوز و غلظت پایدار میانگین محاسبه نمود. نمونه‌های خون باید تا زمان تخمین غلظت پایدار، در شرایط مناسبی نگهداری شوند. حالت پایدار فراهم شده، زمانی در دسترس قرار می‌گیرد (حداقل سه نیمه عمر دوز دارو مصرف شده باشد) که نمونه به دست آمده در نزدیکی نقطه وسط فواصل دوز، تهیه شده باشد چرا که معمولاً به غلظت حالت پایدار نزدیک‌تر می‌باشد.

## پیش‌بینی‌های اولیه حجم توزیع و کلیرانس

### A. حجم توزیع

حجم توزیع به طور معمول برای یک بیمار خاص، با استفاده از وزن بدن محاسبه می‌شود (برای مقادیر جدول ۱-۳، وزن بدن ۷۰ کیلوگرم فرض شده است). اگر شخصی چاق باشد، داروها نمی‌توانند به راحتی در چربی نفوذ کنند (مثلاً جنتامایسین و دیگوکسین) که حجم‌هایشان از وزن ایده‌آل بدن محاسبه می‌شود که در پایین به آن اشاره شده است. وزن (WT) برحسب کیلوگرم و قد (HTM) برحسب متر می‌باشد.

$$\text{زنان}: FFM(kg) = \frac{۳۷/۹۹ \times HTM^2 \times WT}{۳۵/۹۸ \times HTM^2 + WT} \quad (۱۴a)$$

$$\text{مردان}: FFM(kg) = \frac{۴۲/۹۲ \times HTM^2 \times WT}{۳۰/۹۳ \times HTM^2 + WT} \quad (۱۴b)$$

بیماران دچار خیز (ادم)، آسیت یا افیوژن ریوی حجم توزیع بزرگتری برای آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی (مثل جنتامایسین) خواهند داشت که توسط وزن بدن پیش‌بینی می‌شود. در چنین بیمارانی وزن باید به شکل زیر تصحیح شود: کم‌کردن وزن حاصل از تجمع مایع اضافی (به طور تخمینی) از وزن اندازه‌گیری شده، سپس از وزن طبیعی حاصله برای محاسبه حجم طبیعی توزیع استفاده می‌شود. در نهایت باید به ازای هر کیلوگرم از مایع اضافی تخمین زده شده، یک لیتر، به این حجم‌های طبیعی اضافه شود. این تصحیح مهم است، زیرا حجم‌های توزیع این داروهای محلول در آب نسبتاً کوچک است.

### B. کلیرانس

داروهایی که توسط مسیر کلیوی پاک‌سازی می‌شوند، اغلب نیازمند تطبیق کلیرانس با عملکرد کلیوی هستند. این امر را می‌توان از طریق کلیرانس کراتینین و یا اندازه‌گیری کراتینین سرم به تنهایی محاسبه نمود و میزان تولید کراتینین را پیش‌بینی کرد.

میزان تولید کراتینین پیش‌بینی شده در زنان ۸۵٪ مقدار محاسبه شده است، زیرا آنها دارای یک توده ماهیچه‌ای کوچک‌تر به ازای هر کیلوگرم هستند و این توده ماهیچه ایست، که تعیین‌کننده تولید کراتینین می‌باشد. تودهٔ ماهیچه به عنوان یک بخش از وزن بدن با سن کاهش می‌یابد و به همین خاطر است که سن در معادلهٔ Cockroft-Gault ظاهر می‌شود (در فصل ۶۰ در مورد آن توضیح داده شده است).

کاهش عملکرد کلیوی با افزایش سن، مستقل از کاهش در تولید کراتینین می‌باشد. به خاطر مشکلات دسترسی به ادرار کامل، کلیرانس کراتی‌نین محاسبه شده در این روش، حداقل به اندازه کلیرانس محاسبه شده از ادرار قابل اعتماد است. وزن ایده‌آل بدن باید برای اشخاص چاق به کار رود (معادله ۱۴) و تصحیح باید برای از بین‌رفتن ماهیچه در افراد شدیداً از کار افتاده اعمال گردد.

## بازبینی تخمین‌های حجم توزیع و کلیرانس در افراد مختلف

به طور معمول برای تفسیر غلظت‌های دارو، مقایسهٔ پارامترهای پیش‌بینی شده فارماکوکینتیک و غلظت‌های مورد انتظار با مقادیر اندازه‌گیری شده انجام می‌گیرد. اگر غلظت‌های اندازه‌گیری شده، بیش از ۲۰ درصد با مقادیر پیش‌بینی شده متفاوت باشند، بازبینی

V یا CL برای آن بیمار باید با استفاده از معادله (۱) و معادله (۲) انجام گیرد. اگر تغییر محاسبه شده بیش از ۱۰۰٪ افزایش یا ۵۰٪ کاهش در V یا کلیرانس نشان دهد، تقریب‌های به دست آمده درباره زمان نمونه‌گیری و تاریخچه مصرف دارو می‌تواند به دقت بررسی شود.

برای مثال، اگر یک بیمار ۰/۲۵ میلی‌گرم دیگوکسین در روز دریافت کند، پزشک باید انتظار داشته باشد که غلظت دیگوکسین حدود ۱ng/mL شود. این برپایهٔ مقادیر مشخص برای فراهمی زیستی ۷۰٪ و کلیرانس کل در حدود ۷L/h (کلیرانس کلیوی چهار لیتر بر ساعت و کلیرانس غیر کلیوی ۳ لیتر بر ساعت) محاسبه شده است. اگر بیمار دچار نارسایی کلیوی باشد، کلیرانس غیر کلیوی (کبدی) می‌تواند افت کند، زیرا به خاطر احتقان کبدی و هیپوکسی، کلیرانس مورد انتظار ۵/۵ لیتر در ساعت خواهد شد. غلظت نیز حدود ۱/۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر قابل انتظار خواهد بود. تصور کنید که غلظت به طور واقعی، ۲ نانوگرم بر میلی‌لیتر اندازه‌گیری شود. این امر، مؤید نیاز به کاهش دوز روزانه برای حصول یک غلظت هدف ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر خواهد بود. این روش، توجیه‌کنندهٔ یک کلیرانس بازبینی شده معادل ۳/۵ لیتر بر ساعت می‌باشد. کلیرانس کوچک‌تر در مقایسه با مقدار ۵/۵ لیتر در ساعت مورد انتظار، می‌تواند اختلالات عملکردی کلیوی اضافی را که ناشی از نارسایی قلبی است، منعکس نماید.

این تکنیک در صورتی که به حالت پایداری نرسد، اغلب دچار خطا خواهد شد و حداقل یک هفته با دوز منظم (سه تا چهار نیمه عمر) باید سپری شود تا روش فوق پایا گردد.

## پاسخ مطالعه مورد

شصت و هفت درصد از کلیرانس تام استاندارد دیگوکسین به صورت کیلوی است بنابراین با کلیرانس کراتینین ۱۰۰mL/min کلیرانس استاندارد کلیه برابر ۰/۶۷×۹L/h=۶L/h/۷۰kg و کلیرانس غیرکلیوی ۷۰kg / ۹L/h=۳L/h×(۱−۰/۶۷) می‌باشد (پارامترهای استاندارد فارماکوکینتیک را در جدول ۱–۳ ببینید). کلیرانس کراتینین برای این بیمار ۲۲mL/min پیش‌بینی می‌شود (Cockcroft & Gault) بنابراین برای دیگوکسین، کلیرانس کلیوی وی ۶ × ۲۲/۱۰۰ × ۶۰/۷۰=۱/۱L/h و کلیرانس غیر کلیوی وی ۲/۷ × ۶۰/۷۰=۲/۶L/h بود و کلیرانس تام ۳/۷L/h می‌باشد. دوز نگهدارنده تزریقی ۲mcg/L×۳/۷L/h=۷/۴mcg/h می‌باشد. دوز خوراکی یک بار در روز با فراهمی زیستی ۰/۷ نیز جهت نگهداری میزان دوز روزانه ۷/۴/۰/۷×۲۴=۲۵۴mcg/day مورد نیاز است، دوز بالینی نیز بایستی با یک قرص ۲۵۰mcg به ازای هر روز تجویز شود.

فصـــل



# تبدیل زیستی دارو (بیوترانسفورماسیون دارو)

## مطالعه مورد

بیمار خانمی ۴۰ ساله با علائمی نظیر درد قفسه سینه، درد شکم، لرزش و استفراغ که دو روز به طول انجامیده بود به اورژانس مراجعه کرد. با شرح و بررسی‌های به عمل آمده مشخص شد که وی دو روز پیش، از قرص‌های Lorcet (ترکیب هیدروکدون / استامینوفن و یک ضددرد اوپیوئیدی یا غیراوپیوئیدی) به اضافه Spma (یک شل‌کننده عضلانی مؤثر بر CNS) و Cymbalta (یک داروی ضد افسردگی و ضد فیبرومیالژی) مصرف نموده است. در بررسی‌ها و معاینات پزشکی رنگ صلبیه چشم وی دچار تغییررنگ شده بود. آنالیزهای آزمایشگاهی در نمونه خون اخذ شده از وی غیرطبیعی بودن آنزیم‌های کبدی و افزایش سطح آلکالین فسفاتاز تا حدود ۳۰۲ (سطح نرمال ۱۳۳–۴۱) را نشان می‌داد همچنین سطح آلانین آمینوترانسفراز (ALT) ۳۵۱ (نرمال: ۵۶–۷)، آسپارتات آمینوترانسفراز (AST) ۱/۰۴۵ (نرمال: ۳۵–۰)، بیلی‌روبین 3/33mg/dL (نرمال: ۱/۲–۰/۱) و زمان پروترومبین ۱۹/۸ ثانیه (نرمال: ۱۵–۱۱) بوده است. علاوه بر این سطح بیکربنات پلاسمایی کاهش یافته سطح فیلتراسیون گلومرولی ۴۵٪ کمتر از حالت عادی بوده است. سطح کراتینین سرم و نیتروژن اوره خون به شدت افزایش یافته و قندخون وی تا میزان 35mg/dL کاهش یافته، سطح APAP خون تا 75mcg/mL (نرمال: ۲۰–۱۰) رسیده بود. تیتر سرم وی به شدت از جهت وجود ویروس هپاتیت C (HCV) مثبت بوده است. با توجه به اطلاعات چگونه می‌توانید این مورد بیماری را مدیریت کنید؟

انسان‌ها به طور روزانه در معرض یک مجموعهٔ گسترده از ترکیبات خارجی قرار دارند که **زنوبیوتیک‌ها**[1] نامیده می‌شوند. این مواد می‌توانند از ریه‌ها، پوست وارد بدن شوند یا به طور معمول‌تر و ناخواسته با مصرف غذا یا آشامیدنی‌ها و یا طی مصرف آگاهانه به عنوان دارو یا تفننی، وارد بدن می‌شوند. قرارگرفتن در معرض زنوبیوتیک‌های محیطی می‌تواند ناگهانی باشد و یا به صورت ترکیباتی در هوا، آب و غذا وجود دارند و این رویارویی اجتناب‌ناپذیر می‌باشد. تعدادی از زنوبیوتیک‌ها تحریک‌کننده نیستند ولی تعدادی از آنها پاسخ‌های بیولوژیک را برمی‌انگیزند. چنین پاسخ‌های بیولوژیکی اغلب بستگی به تبدیل مادهٔ جذب شده به یک متابولیت فعال دارد. بحث زیر قابل کاربرد جهت زنوبیوتیک‌ها به صورت عام (شامل داروها) می‌باشد و در مورد تعدادی از ترکیبات درون‌زاد هم صدق می‌کند.

## چرا تبدیل زیستی دارو ضروری است؟

سیستم بیوترانسفورماسیون پستانداران به نظر می‌رسد ابتدا جهت سمیت‌زدایی و حذف توکسین‌ها، محصولات جانبی باکتری‌ها و گیاهان طراحی شده تا اینکه بعد جهت حذف و متابولیزه نمودن داروها و گزنوبیوتیک‌ها تکامل یافته است.

1- Xenobiotics

ترشح کلیوی نقش اساسی در پایان بخشیدن به فعالیت زیستی برخی داروها، به ویژه آنهایی که دارای حجم‌های مولکولی کوچک هستند یا ویژگی‌های قطبی دارند (همچون گروه‌های عامل که به طور کامل در pH فیزیولوژیک یونیزه می‌شوند) ایفا می‌کند، اما تعدادی از داروها چنین ویژگی‌های فیزیک و شیمیایی را ندارند. مولکول‌های آلی فعال از نظر فارماکولوژیک تمایل دارند که چربی دوست باشند و به صورت غیر یونیزه باقی بمانند یا فقط بخشی از آنها در pH فیزیولوژیک یونیزه شود. این مولکول‌ها به آسانی از مایع فیلتر شده گلومرولی موجود در نفرون بازجذب می‌شوند. بعضی از ترکیبات چربی دوست هم اغلب با قدرت به پروتئین‌های پلاسما می‌چسبند و نمی‌توانند به آسانی در گلومرول تصفیه شوند. در نتیجه، بیشتر داروها دارای یک اثر طولانی مدت هستند که پایان عمل آنها، کاملاً بستگی به ترشح کلیوی دارد.

یک پدیده دیگر که می‌تواند منجر به پایان یا تغییر فعالیت زیستی گردد متابولیسم (سوخت و ساز) است. به طور کلی زنوبیوتیک‌های چربی دوست به محصولات قطبی‌تر و بنابراین قابل ترشح‌تر تبدیل می‌شوند. نقش متابولیسم در غیر فعال‌سازی داروهای محلول در چربی می‌تواند کاملاً اعجاب‌آور باشد. برای مثال، باربیتورات‌های چربی دوست، همچون تیوپنتال و پنتوباربیتال نیمه عمرهای بلندی دارند که تبدیل متابولیک آنها به ترکیبات محلول‌تر در آب، این ویژگی‌ها را از آنها سلب می‌کند.

محصولات متابولیک اغلب از نظر فارماکودینامیک دارای فعالیت کمتری نسبت به داروی والد خود هستند و ممکن است حتی غیرفعال نیز باشند. اما تعدادی از محصولات حاصل از تبدیل زیستی دارای فعالیت افزایش یافته یا ویژگی‌های سمی هستند. ساخت سوبستراهای درون‌زاد همچون هورمون‌های استروییدی، کلسترول، پیش‌سازهای فعال ویتامین D و نمک‌های صفراوی توسط مسیرهای زیادی کاتالیز می‌شوند، این کار توسط آنزیم‌های درگیر در متابولیسم زنوبیوتیک‌ها صورت می‌گیرد. نهایتاً، آنزیم‌های متابولیزه‌کنندهٔ دارو، در طراحی پیش داروهای غیر فعال از نظر فارماکولوژیکی دخیل بوده که آنها را به مولکول‌های فعال در بدن تبدیل می‌کنند.

## نقش تبدیل زیستی در استقرار دارو

بیشترین تبدیل‌های زیستی متابولیک در فاصله جذب دارو در جریان گردش خون عمومی و حذف کلیوی آن انجام می‌شود، تبدیل‌های ناچیزی در لومن روده‌ای یا دیواره روده صورت می‌گیرند. به طور کلی همه این واکنش‌ها می‌توانند به یکی از دو دسته عمده که فاز I و فاز II نام دارند، طبقه‌بندی می‌شوند (شکل ۱-۴).

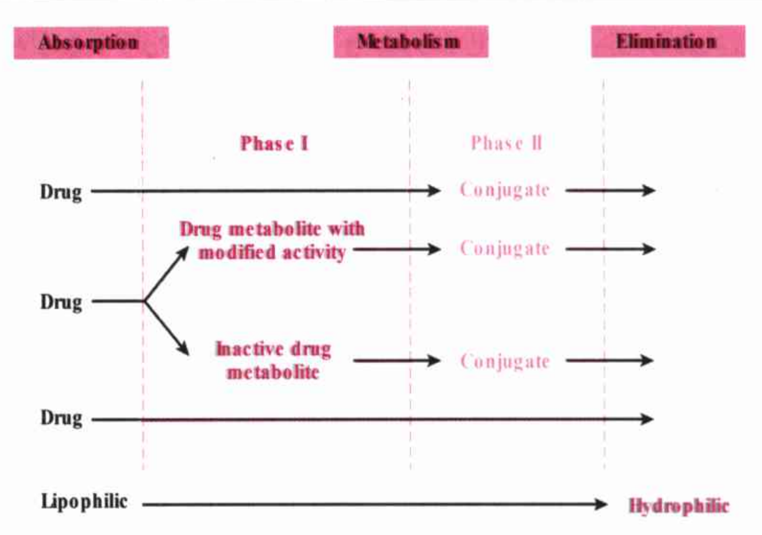
واکنش‌های فاز I معمولاً داروی والد را با الحاق یک گروه عاملی ($OH$ ، $-NH_2$ و $-SH$) به صورت متابولیت قطبی‌تر در می‌آورند. اغلب این متابولیت‌ها غیر فعالند، اگر چه در مواردی فعالیت تغییر کرده یا حتی افزایش می‌یابد.

اگر متابولیت‌های فاز I به شدت قطبی باشند، می‌توانند به سادگی دفع شوند. اما تعدادی از محصولات فاز I، به سرعت حذف نمی‌شوند و تحت یک واکنش بعدی قرار می‌گیرند، که در آن یک مادهٔ درون‌زاد همچون گلوکورونیک اسید، اسید سولفوریک، استیک اسید یا یک آمینواسید همراه با یک گروه عاملی برای تشکیل یک کونژوگه فوق‌العاده قطبی به کار می‌روند. چنین کونژوگه‌شدن یا واکنش‌های سنتزی از شاخص‌های عمدهٔ متابولیسم فاز II هستند. یک مجموعه بزرگ از داروها تحت این واکنش‌های تبدیل زیستی متوالی قرار می‌گیرند، اگر چه در تعدادی از نمونه‌ها، داروهای والد می‌توانند دارای یک گروه عاملی باشند که ممکن است مستقیماً تشکیل یک کونژوگه را بدهند. به عنوان مثال دنباله هیدرازید مربوط به داروی ایزونیازید تشکیل یک کونژوگهٔ N- استیل را در یک واکنش فاز II می‌دهد. این کونژوگه سپس به عنوان سوبسترا برای واکنش نوع I وارد عمل می‌شود که اصطلاحاً هیدرولیزشدن به اسید ایزونیکوتیک (شکل ۲-۴) نامیده می‌شود. بنابراین در واقع واکنش‌های فاز II می‌توانند واکنش‌های فاز I را به پیش ببرند.

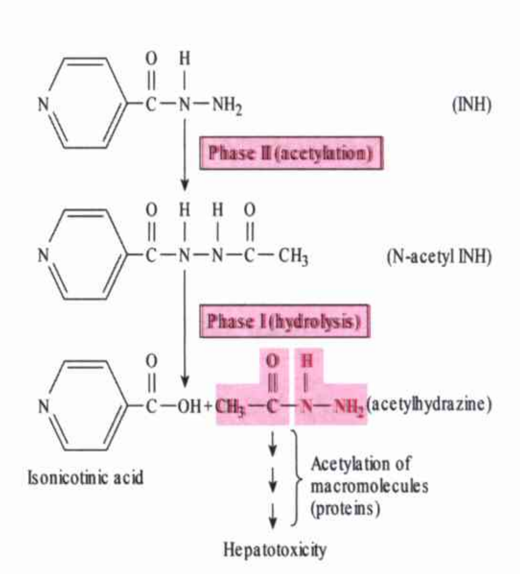
## تبدیل زیستی دارو در کجا اتفاق می‌افتد؟

اگر چه هر بافتی دارای توانمندی‌هایی برای متابولیزه‌کردن داروهاست، ولی کبد اندام اصلی متابولیسم دارو می‌باشد. بافت‌های دیگری که فعالیت قابل توجهی دارند شامل لوله گوارش، ریه‌ها، پوست و کلیه‌ها می‌باشند. متعاقب تجویز خوراکی، برخی داروها (مثل ایزوپروترنول، مپریدین، پنتازوسین و مورفین) به طور کامل از رودهٔ کوچک جذب می‌شوند و در ابتدا به سیستم باب کبدی منتقل می‌شوند، جایی که تحت متابولیسم گسترده‌ای واقع می‌شوند. این پدیده، **اثر گذر اول**[1] نامیده می‌شود (فصل ۳ را ببینید). تعدادی از داروهای تجویزی به صورت خوراکی (مثل کلونازپام، کلروپرومازین و سیکلوسپورین) به طور گسترده‌تری در

1- First-pass effect




**شکل ۱-۴.** واکنش‌های فاز I و فاز II و حذف مستقیم در جابجایی داروها. واکنش‌های فاز II ممکن است مقدم بر واکنش‌های فاز I نیز باشند.




**شکل ۲-۴.** فعال‌سازی فاز II در ایزونیازید (INH) و تولید یک متابولیت سمی برای کبد.

روده در مقایسه با کبد متابولیزه می‌شوند، سایرین (مثل میدازولام) در روده به طور عمده‌ای (۵۰٪) متابولیزه می‌شوند. بنابراین، متابولیسم روده‌ای می‌تواند در اثر گذر اول نهایی مشارکت کند و افراد دچار عملکرد کبدی مختل شده می‌توانند به طور فزاینده‌ای جهت حذف دارو به چنین متابولیسم روده‌ای متکی باشند. نقش متابولیسم کبدی در مورد بعضی از داروها (مانند فلدیپین[1] و سیکلوسپورین A[2])، باعث افزایش قابل توجه سطح پلاسمایی دارو و بروز تداخلات وابسته به دارو می‌شود (DDIs، به ادامه بحث مراجعه کنید). اثرات گذر اول می‌تواند به طور عمده‌ای فراهمی زیستی داروهای تجویزی به صورت خوراکی را محدود کند (مثل لیدوکائین که روش‌های دیگر تجویز باید به کار روند تا به طور درمانی سطح خونی مؤثری ایجاد شود). از طرفی، بخش تحتانی روده بزرگ، میکروارگانیسم‌های روده‌ای را به دام می‌اندازد که این میکروارگانیسم‌ها توانایی انجام برخی واکنش‌های فراهمی زیستی را دارند. در مجموع، داروها می‌توانند توسط اسید معده (مثل پنی‌سیلین)، آنزیم‌های گوارشی (مثل پلی‌پپتیدهای همچون انسولین) یا توسط آنزیم‌های موجود در دیواره روده (مثلاً کاتکول آمین‌های مقلد سمپاتیک) متابولیزه شوند.

اگر چه فراهمی زیستی دارو در حالت invivo می‌تواند از طریق واکنش‌های خود به خودی و واکنش‌های شیمیایی غیر کاتالیزه شده انجام شود، ولی بخش عمده‌ای از تبدیلات توسط آنزیم‌های سلولی خاص صورت می‌گیرند. در سطح تحت سلولی این آنزیم‌ها می‌تواند در شبکه اندوپلاسمی (ER)، میتوکندری، سیتوزول، لیزوزوم و یا حتی در پوشش هسته یا غشای پلاسمایی وجود داشته باشند.

1- Feldipine
2- Cyclosporine A

## سیستم اکسیداز چند کاره میکروزومی و واکنش‌های فاز I

بسیاری از آنزیم‌های متابولیزه کننده داروها در غشاهای لیپوفیل شبکه اندوپلاسمیک کبد و دیگر بافت‌ها قرار دارند. زمانی که این غشاهای صفحه مانند، از طریق هوموژنیزه‌کردن و جداسازی سلولی، مجزا می‌شوند، دوباره درون کیسه‌هایی که **میکروزوم** نام دارند، شکل می‌گیرند. میکروزوم‌ها چندین ویژگی ریخت‌شناسی و عملکردی مربوط به غشاهای کامل را پیدا می‌کند که شامل ویژگی‌های سطح صاف و خشن (ریبوزومی) و صاف (غیرریبوزومی) در شبکه اندوپلاسمی می‌باشد. در حالی که میکروزوم‌های خشن تمایل به ساختن پروتئین دارند، میکروزوم‌های صاف به طور نسبی از آنزیم‌هایی غنی هستند که برای متابولیسم اکسیداتیو دارویی مفیدند. در واقع آنها شامل رده‌های مهمی از آنزیم‌ها هستند که با عنوان **اکسیدازهای چند کاره (MFOs)**[1] یا **مونواکسیژنازها**[2] شناخته شده‌اند. فعالیت این آنزیم‌ها نیازمند یک عامل احیاءکننده (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات یا NADPH) و همچنین اکسیژن مولکولی می‌باشد. در یک نمونه واکنش نیز یک مولکول اکسیژن به ازای هر مولکول سوبسترا مصرف می‌شود (احیا می‌شود) و یک اتم اکسیژن در محصول و اتم دیگری در مولکول آب ظاهر می‌شود.

طی این پدیدهٔ اکسیداسیون ـ احیاء، دو آنزیم میکروزومی نقش کلیدی را ایفا می‌کنند، اولین اینها یک فلاووپروتئین به نام **NADPH- سیتوکروم P450 ردوکتاز**[3] می‌باشد. یک مول از این آنزیم شامل یک مول فلاوین مونونوکلئوتید (FMN) و یک مول فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) می‌باشد. آنزیم میکروزومی دیگر، یک هموپروتئین به نام **سیتوکروم P450** است، که به عنوان اکسیداز نهایی می‌باشد. در حقیقت غشای میکروزومی چندین فرم از این هموپروتئین را در بر گرفته است و این چند تایی‌بودن با تجویز مکرر مواد شیمیایی افزایش می‌یابد (پایین را ببینید). نام سیتوکروم P450 (که به اختصار **CYP** یا **P450** نامیده می‌شود) از ویژگی‌های طیفی این هموپروتئین مشتق شده است. این مولکول در حالت احیا شده (فروس) به مونواکسیدکربن متصل می‌شود تا کمپلکسی را تشکیل بدهد که نور را حداکثر در ۴۵۰ نانومتر جذب می‌کند. فراوانی نسبی P450 در مقایسه با ردوکتاز در کبد، باعث مشارکت آن در احیای هم موجود در P450 به صورت مرحله‌ای و با محدودیت در سرعت اکسیداسیون کبدی دارو می‌گردد.

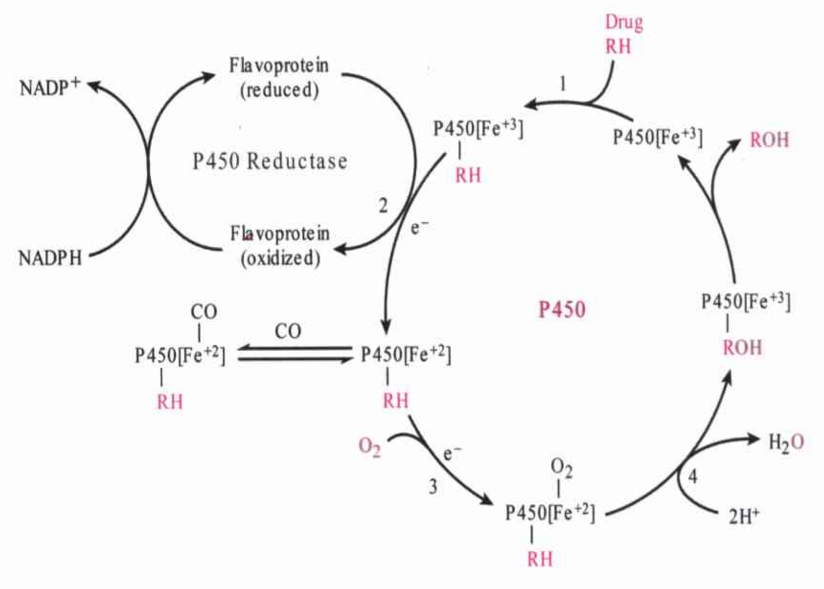
اکسیداسیون دارویی میکروزومی، نیازمند P450، P450 ردوکتاز، NADPH و اکسیژن مولکولی می‌باشد. یک طرح ساده شده از چرخهٔ اکسیداتیو در شکل ۳-۴ نشان داده شده است. به طور خلاصه P450 اکسید شده ($Fe^{3+}$) با یک سوبسترای دارویی متحد می‌شود تا تشکیل یک کمپلکس دوتایی را بدهد (مرحله یک). NADPH یک الکترون را به فلاووپروتئین P450 ردوکتاز می‌دهد که در مقابل مجموعهٔ P450 با دارو را احیا می‌کند (مرحله دو). یک الکترون دوم از NADPH و از طریق همان P450 ردوکتاز تامین می‌شود که جهت احیای اکسیژن مولکولی به خدمت گرفته می‌شود و تشکیل مجموعهٔ اکسیژن فعال شده P450 سوبسترا را می‌دهد (مرحله ۳). این مجموعه در مقابل، اکسیژن فعال شده را به سوبسترای دارویی منتقل می‌کند تا محصول اکسید شده را تشکیل دهد (مرحله ۴).

ویژگی‌های اکسیدکنندگی بالقوه این اکسیژن فعال شده به تعداد زیادی از سوبستراها اجازهٔ اکسیدشدن را می‌دهد. اختصاصی‌بودن سوبستراها برای این مجموعهٔ آنزیمی خیلی کم است. حلالیت در چربی بالا تنها ویژگی ساختمانی مشترک در این مجموعه وسیع داروهای بی‌ارتباط با هم است که به صورت سوبسترای این سیستم ایفای نقش می‌کنند (جدول ۱-۴). هر چند، در مقایسه با بسیاری آنزیم‌های دیگر، از جمله آنزیم‌های فاز II، آنزیم‌های گروه P450، به طور مشخص کاتالیز کننده‌های آهسته‌ای هستند و تغییرات بیوترانسفورماسیون آنها نیز آهسته است.

## آنزیم‌های P450 کبد انسان

بااستفاده از آنالیز ایمونوبلاتینگ[4] فرآورده‌های میکروزومال همراه با مجموعه ژن‌ها و به کارگیری نشانگرهای عملکردی نسبتاً انتخابی[5] و مهارکننده‌های انتخابی P450، ایزوفرم‌های P450 بسیاری را در کبد انسان شناسایی نموده است (CYP: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, 3A5, 4TA11, 7). از این میان تنها به نظر می‌رسد که **CYP1A2**، **CYP2A6**، **CYP2B6**، **CYP2C9**، **CYP2D6**، **CYPE1** و **CYP3A4** مهم‌ترین فرم‌ها باشند که تقریباً به ترتیب ۱۵٪، ۴٪، ۱٪، ۲۰٪، ۵٪، ۱۰٪ و ۳۰٪ از محتوای **P450** کل کبد انسان را شامل می‌شوند که همگی مسئول کاتالیزکردن مجموعهٔ

1- Mixed Function Oxidases
2- Monooxygenases
3- NADPH-cytochrome P450 reductase
4- Immunoblotting analyses
5- Relatively selective functional markers




**شکل ۳-۴.** چرخه سیتوکروم P450 در اکسیداسیون‌های دارویی (RH، داروی اولیه؛ ROH، متابولیت اکسید شده؛ $e^-$ الکترون).

متابولیسم کبدی دارو زنوبیوتیک‌ها هستند (جدول ۲-۴ و شکل ۴-۴).

شکی در این نیست که CYP3A4 برای متابولیسم بیش از ۵۰٪ داروهای تأیید شده بالینی که توسط کبد متابولیزه می‌شوند، ضروری است. دخالت P450ها به طور انفرادی در متابولیسم یک داروی تجویز شده می‌تواند توسط نشانگرهای عملکردی انتخابی، مهارگرهای شیمیایی انتخابی P450 و آنتی‌بادی‌های P450، به صورت in vitro مورد بررسی و شناسایی قرار گیرد. چنین بررسی و مطالعه‌ای به صورت in vitro باید با استفاده از نشانگرهای غیرتهاجمی نسبتاً انتخابی انجام شود که شامل تست‌های تنفسی یا آنالیز ادراری متابولیت‌های ویژه بعد از تجویز یک ابزار سوبسترای انتخابی P450 می‌باشد.

## القای آنزیم

برخی از داروهای سوبسترای P450 که از نظر شیمیایی غیرمشابه هستند، طی تجویز مکرر، P450 را القا می‌کنند، به این صورت که میزان سنتز آن را افزایش می‌دهند یا سرعت تخریب آن را کاهش می‌دهند (جدول ۲-۴). القا تشدید متابولیسم سوبسترا و معمولاً کاهش در عمل فارماکولوژیک القاکننده و نیز داروهایی که با آن تجویز می‌شود را به همراه دارد. اما در مورد داروهایی که طی متابولیسم تبدیل به متابولیت‌های فعال می‌گردند، القای آنزیم می‌تواند باعث تقویت سمیت ناشی از متابولیت گردد.

برخی سوبستراها که القاکنندهٔ ایزوفرم‌های P450 هستند دارای جرم‌های مولکولی متفاوتند و ویژگی اختصاصی متفاوتی جهت سوبستراهای مختلف را از خود نشان می‌دهند. همچنین دارای طیفی متنوع و خواص ایمونوشیمیایی مختلفی هستند.

آلوده‌کننده‌های محیط زیست نیز توانایی القای آنزیم‌های P450 را دارند. همان طور که در بالا اشاره شد، قرارگرفتن در معرض بنزوپیرن[1] و سایر هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای که در تنباکوی سیگار، کباب ذغالی و سایر محصولات پیرولیز آلی که به عنوان القاءکننده آنزیم‌های CYP1A شناخته شده‌اند یافت می‌شوند، سرعت متابولیسم داروها را تغییر می‌دهند. سایر مواد شیمیایی محیطی شناخته شده که P450 را به طور انتخابی القا می‌کنند، شامل بی‌فنیل‌های پلی‌کلرینه (PCBs)[2] هستند، که به صورت گسترده‌ای در صنعت به عنوان مواد عایق و پلاستیک‌ساز به کار می‌روند و ۲ و ۳ و ۷ و ۸ تتراکلر و دی‌بنزو p- دی‌اکسین[3] (دی‌اکسین، TCDD) به عنوان یک محصول فرعی که از سنتز شیمیایی دفولیانت ۲ و ۴ و 5-T[4] به دست می‌آید (فصل ۵۶ را ببینید).

سنتز P450 نیازمند تقویت رونویسی و ترجمه ژن، همراه با

1- Benzo[a]pyrene
2- Polychlorinated biphenyls
3- 2, 3, 7, 8 - tetrachlorodibenzo- P - dioxin
4- defoliant2, 4, 5-T

جدول ۱-۴ واکنش‌های فاز I

| گروه واکنشی | تغییرات ساختاری | پیش‌ماده‌های دارو |
|---|---|---|
| **اکسیداسیون‌ها** | | |
| **اکسیداسیون‌های وابسته به سیتوکروم P450:** | | |
| Aromatic hydroxylations | | استانیلید، پروپرانولول، فنوباربیتال، فنی‌توئین، فنیل‌بوتازون، آمفتامین، وارفارین، 17α- اتینیل استرودیول، نفتالین، بنزپرین |
| Aliphatic hydroxylation | $RCH_2CH_3 \rightarrow RCH_2CH_2OH$<br>$RCH_2CH_3 \rightarrow RCH(OH)CH_3$ | آموباربیتال، پنتوباربیتال، سکوباربیتال، کلرپروپامید، ایبوپروفن، مپروبامات، گلوتتامید، فنیل‌بوتازون، دیجیتوکسین |
| اپوکسیداسیون | $RCH{=}CHR \rightarrow R{-}CH(O)CH{-}R$ | آلدرین |
| **Oxidative dealkylation** | | |
| N-Dealkylation | $RNHCH_3 \rightarrow RNH_2 + CH_2O$ | مورفین، اتیل‌مورفین، بنزفتامین، آمینوپیرین، کافئین، تئوفیلین |
| O-Dealkylation | $ROCH_3 \rightarrow ROH + CH_2O$ | کدئین، p- نیتروآنیزول |
| S-Dealkylation | $RSCH_3 \rightarrow RSH + CH_2O$ | ۶-متیل‌تیوپورین، متی‌تورال |
| **N- اکسیداسیون** | | |
| Primary amines | $RNH_2 \rightarrow RNHOH$ | آنیلین، کلرپنترامین |
| Secondary amines | $R_1R_2NH \rightarrow R_1R_2N{-}OH$ | ۲-استیل‌آمینوفلوئور، استامینوفن |
| Tertiary amines | $R_1R_2R_3N \rightarrow R_1R_2R_3N{\rightarrow}O$ | نیکوتین، متاکوآلون |
| **S- اکسیداسیون** | $R_1R_2S \rightarrow R_1R_2S{=}O$ | تیوریدازین، سایمتیدین، کلرپرومازین |
| **دآمیناسیون** | $RCH(NH_2)CH_3 \rightarrow R{-}C(OH)(NH_2){-}CH_3 \rightarrow R{-}C({=}O)CH_3 + NH_3$ | آمفتامین، دیازپام |

جدول ۱-۴ واکنش‌های فاز I (ادامه)

| گروه واکنشی | تغییرات ساختاری | پیش‌ماده‌های دارو |
| --- | --- | --- |
| **دی‌سولفیراسیون** | $(R_1)(R_2)C{=}S \longrightarrow (R_1)(R_2)C{=}O$ | تیوپنتال |
| اکسیداسیون‌های وابسته به سیتوکروم P450 (ادامه): | | |
| | $(R_1)(R_2)P{=}S \longrightarrow (R_1)(R_2)P{=}O$ | پاراتیون |
| دکلره‌شدن | $CCl_4 \rightarrow [CCl_3^{\circ}] \rightarrow CHCl_3$ | تتراکلرید کربن |
| اکسیداسیون‌های مستقل از سیتوکروم P450: | | |
| فلاوین مونواکسیژناز (آنزیم زیگلر) | $R_3N \longrightarrow R_3N^{+} \rightarrow O^{-} \xrightarrow{H^{+}} R_3N^{+}OH$ | کلرپرومازین، آمی‌تریپتیلین، بنزفتامین |
| | $RCH_2N(H){-}CH_2R \longrightarrow RCH_2{-}N(OH){-}CH_2R \longrightarrow RCH{=}N(O^{-}){-}CH_2R$ | دزیپرامین، نورتریپتیلین |
| | $(-N)(-N)C{-}SH \longrightarrow (-N)(-N)C{-}SOH \longrightarrow (-N)(-N)C{-}SO_2H$ | متی‌مازول، پروپیل تیواوراسیل |
| آمین اکسیدازها | $RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO + NH_3$ | فنیل‌اتیلامین، اپی‌نفرین |
| دی‌هیدروگرانولاسیون‌ها | $RCH_2OH \rightarrow RCHO$ | اتانول |
| **احیاها** | | |
| احیاهای آزو | $RN{=}NR_1 \rightarrow RNH\text{-}NHR_1 \rightarrow RNH_2 + R_1NH_2$ | پرونتوسیل، ترترازین |
| احیاهای نیترو | $RNO_2 \rightarrow RNO \rightarrow RNHOH \rightarrow RNH_2$ | نیتروبنزن، کلرامفنیکول، کلونازپام، دانترولن |
| احیاهای کاربونیل | $RC({=}O)R' \longrightarrow RCH(OH)R'$ | متی‌راپون، متادون، نالوکسان |
| **هیدرولازها** | | |
| استرها | $R_1COOR_2 \rightarrow R_1COOH + R_2OH$ | پروکائین، سوکسینیل‌کولین، آسپرین، کلوفیبرات، متیل‌فنیدات |
| آمیدها | $RCONHR_1 \rightarrow RCOOH + R_1NH_2$ | پروکائینامید، لیدوکائین، ایندومتاسین |

افزایش سنتز کوفاکتور پروستتیک آن، هم (heme) می‌باشد. یک گیرنده سیتوپلاسمی (که AhR نامیده می‌شود) برای هیدروکربن‌های آروماتیک چند حلقه‌ای (مثل بنزوپیرن و دی‌اکسین) شناسایی شده است. در ادامه جابجایی مجموعه القاءکننده ـ گیرنده، به داخل هسته، لیگاند باعث دیمریزه‌شدن با Arnt، پروتئینی شبیه پروتئین‌های هسته، شده و به موجب آن باعث فعال‌شدن عناصر تنظیم‌کننده ژن‌های **CYP1A** و القا فعال‌شدن آنها می‌گردد. این همان مکانیسم القا **CYP1A** توسط سبزیجات حاوی آهن و مهارکننده پمپ پروتون (امپرازول[1])

1- Omeprazole

جدول ۲-۴ P450ها (CYPها) ی کبد انسان و برخی داروهای متابولیزه شده (سوبستراها)، القاکننده‌ها و مهارکننده‌های انتخابی

| CYP | پیش‌ماده‌ها | القاگرها | مهارکننده‌ها |
| --- | --- | --- | --- |
| 1A2 | استامینوفن، آنتی‌پیرین، کافئین، کلوپیرامین، فناستین، تاکرین، تاموکسیفن، تئوفیلین، وارفارین | سیگارکشیدن، غذاهای کباب شده، سبزیجات حاوی آهن، امپرازول | گالانژین، فورافیلین، فلووکسامین |
| 2A6 | کومارین، نیتروزامین‌های تنباکو، نیکوتین (به کوتینین و ۲´ هیدروکسی نیکوتین) | ریفامپتین، فنوباربیتال | ترانیل سیپرومین، منتوفوران، متوکسالن |
| 2B6 | آرتمیسینین، بوپروپیون، سیکلوفسفامید، افاویرنز، کتامین، S- مفوباربیتال، S- مفنی‌توئین (N دمتیله شده و به نیروانول تبدیل می‌شود)، متادون، نوی‌راپین، پروپوفول، سلژیلین، سرترالین، تیکلوپیدین | فنوباربیتال، سیکلوفسفامید | کلوپیدوگرل، پاروکستین، فن‌سیکلیدین، سرترالین، تیوتپسا، تیکلوپیدین |
| 2C8 | تاکسول، تمامی اسید رتینوئیک‌های ترانس | ریفامپین، باربیتورات‌ها | تری‌متوپریم، جم‌فیبروزیل، مونته‌لوکاست، روزیگلیتازون، کوئرستین، پیوگلیتازون |
| 2C9 | سلکوکسیب، فلوربی‌پروفن، هگزوباربیتال، ایبوپروفن، لوسارتان، فنی‌توئین، تولبوتامید، تری‌متادیون، سولفافنازول، S ـ وارفارین، تیکرینافن | باربیتورات‌ها، ریفامپین | اسید تینیلیک، سولفافنازول، فلوکونازول، فلووکسامین |
| 2C18 | تولبوتامید، فنی‌توئین | فنوباربیتال | |
| 2C19 | دیازپام، S- مفنی‌توئین، ناپروکسن، نیروانول، امپرازول، پروپرانولول | باربیتورات‌ها، ریفامپین | N3- بنزیل نیروانول، N3- بنزیل فنوباربیتال، فلوکونازول، نونکاتون، تیکلوپیدین |
| 2D6 | آتوموکستین، بوفورانول، بوپرانولول، کلومی‌پرامین، کلوزاپین، کدئین، دبریسوکوئین، دزیپرامین، دکسترومتورفان، انکائینید، فلکائینید، فلوکستین، گوانوکسان، هالوپریدول، هیدروکدون، ۴- متوکسی‌آمفتامین، متوپرولول، مکسی‌لتین، اکسی‌کدون، پاروکستین، فن‌فورمین، پروپافنون، پروپوکسی‌فن، ریس‌پریدون، سلژیلین (دپرنیل)، اسپارتئین، تاموکسیفن، تولترودین، تیوریدازین، تیمولول، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، ونلافاکسین | ناشناخته | |
| 2E1 | استامینوفن، کلرزوکسازون، انفلوران، هالوتان، اتانول (یک مسیر فرعی) | اتانول، ایزونیازید | کلومتیازول، دی‌سولفیرام، دی‌اتیل تیوکاربامات، دی‌آلیل‌سولفید، ۴- متیل پیرازول |
| 3A4[1] | استامینوفن، آلفنتانیل، آمیودارون، آپرپیتانت، استمیزول، بوسپیرون، سیزاپراید، کوکائین، کونیواپتان، کورتیزول، سیکلوسپورین، داپسون، داروناویر، داسیتینیب، دیازپام، دی‌هیدروارگوتامین، دی‌هیدروپیریدین‌ها، دیلتیازم، اریترومایسین، اورولیموس، فلودیپین، فلوتیکازون، گستودن، ایندیناویر، لیدوکائین، لوپیناویر، لووستاتین، ماکرولیدها، متادون، میکونازول، میدازولام، میفه‌پریستون، نیفدیپین، نیزولدیپین، پاکلی‌تاکسل، پروژسترون، کوئیتیاپین، کینیدین، | باربیتورات‌ها، کاربامازپین، گلوکوکورتیکوئیدها، آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی، پیوگلیتازون، فنی‌توئین، ریفامپین، St. John's Wort | آمپرناویر آزامولین، بوسپرویر، کلاریترومایسین، کونیواپتان، دیلتیازم، اریترومایسین، فلوکونازول، آب گریپ‌فروت (فورانوکومارین‌ها)، ایندیناویر، ایتراکونازول، کتوکونازول، لوپیناویر، میبه‌فرادیل، نفازودون، نلفیناویر، پوساکونازول، ریتوناویر، ساکیناویر، ترولئاندومایسین، وراپامیل، وریکونازول |

جدول ۲-۴ P450ها (CYPها) ی کبد انسان و برخی داروهای متابولیزه شده (سوبستراها)، القاکننده‌ها و مهارکننده‌های انتخابی (ادامه)

| CYP | پیش‌ماده‌ها | القاگرها | مهارکننده‌ها |
| --- | --- | --- | --- |
| | راپامایسین، ریتوناویر، ساکویناویر، سیلدنافیل، سیمواستاتین، سیرولیموس، اسپیرینولاکتون، سولفامتوکسازول، سوفنتانیل، تاکرولیموس، تاموکسیفن، ترفنادین، تستوسترون، تتراهیدروکانابینول، تریازولام، ترولئاندومایسین، واردنافیل، وراپامیل | | |

CYP3A5 دارای پروفایل پیش‌ماده‌ای و مهارکننده‌ای مشابهی می‌باشد ولی به جز در مورد تعداد کمی از داروها، عموماً کمتر از CYP3A4 فعال است.

می‌باشد. اخیراً نشان داده شده است یک گیرنده پرگنان X (PXR) که عضو خانواده گیرنده هورمون استروئید - رتینوئید - تیرویید می‌باشد، که CYP3A را توسط مواد شیمیایی مختلف (دگزامتازون، ریفامپین، میفه‌پریستون[1]، فنوباربیتال[2]، آتورواستاتین[3] و هیپروفورین[4] یکی از مواد متشکله St. John's wort) در کبد و مخاط روده القا می‌کند. گیرنده مشابهی با نام گیرنده تشکیل دهنده آندروستان (CAR) [5] جهت مجموعه نسبتاً بزرگی از فنوباربیتال‌ها با ساختارها متفاوت که القاکننده‌های CYP3A4، CYP2C9 و CYP2B6 می‌باشند، شناسایی شده است. گیرنده تکثیرکننده پراکسی‌زوم (PPAR-α)[6] همچنان گیرنده هسته‌ای دیگری است که به میزان زیادی در کبد و کلیه‌ها، یافت می‌شود و به عنوان هدف لیگاندهایی چون داروهای پایین‌آورنده چربی (مانند فنوفیبرات و جم‌فیبروزیل) مطرح می‌باشد. PPARα، علاوه‌بر نقش عمده‌اش در تنظیم متابولیسم اسیدهای چرب، واسطه القا آنزیم‌های CYP4A نیز می‌باشد که مسؤول متابولیسم اسیدهای چربی همچون اسید آراشیدونیک و مشتقات فیزیولوژیک وابسته به آن می‌باشد. باید خاطرنشان کرد که در هنگام اتصال یک PXR، CAR و PPARα به لیگاند ویژه است، هرکدام هترودیمرهایی با گیرنده هسته‌ای دیگری، گیرنده رتینوئید X (PXR) تشکیل می‌دهند. سپس هر کدام از این هترودیمرها به عناصر پاسخ‌دهنده در ناحیه پروموتور ژنهای P450 خاص که باعث القاء رونویسی می‌شوند، متصل می‌گردند.

آنزیم‌های P450 می‌توانند توسط **پایداری سوبسترا** (Substrate stabilization) القا شوند، یعنی تجزیه سوبسترا کاهش می‌یابد که در مورد وضعیت ترولیندومایسین[7] یا کلوتدیمازول با القای آنزیم‌های CYP3A، القای CYP2E1 با واسطه اتانول و القای CYP1A2 به واسطه ایزوسافرول صدق می‌کند.

## مهار آنزیم

بعضی سوبستراهای دارویی خاص فعالیت آنزیم P450 سیتوکروم را مهار می‌کند (جدول ۲-۴). داروهای حاوی ایمیدازول همچون سایمتیدین و کتوکونازول به طور محکم به آهن هم P450 می‌چسبند و به طور مؤثر متابولیسم سوبسترای درون‌زاد (مثل تستوسترون) یا داروهای همزمان تجویز شده را از طریق مهار رقابتی کاهش می‌دهند. آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولید همچون ترولیندومایسین، اریترومایسین و مشتقات اریترومایسین ظاهراً توسط CYP3A به متابولیت‌هایی تبدیل می‌شوند که با آهن هِم سیتوکروم P450 کمپلکسی را تشکیل می‌دهند و آن را از نظر کاتالیکی غیرفعال می‌کنند. ترکیب دیگری که از طریق این مکانیسم عمل می‌کند مهارگری به نام پروآدیفن[8] (SKF-525-A که در پژوهش به کار می‌رود) است که با آهن هم به طور محکم متصل می‌شود و به صورت نسبتاً غیرقابل برگشت آنزیم را غیرفعال می‌کند و بدین وسیله متابولیسم سوبستراهای بالقوه را مهار می‌کند.

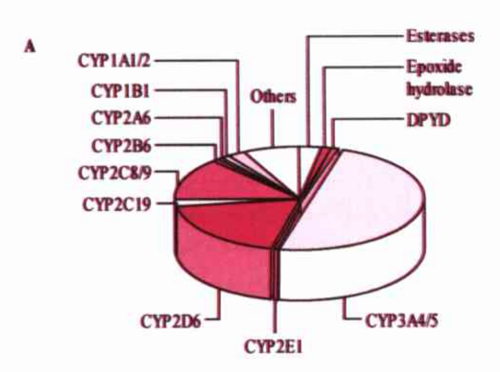
تعدادی از سوبستراها به‌طور برگشت‌ناپذیر P450 را از طریق پیوند کوالانسی یک حد واسط واکنش (که به صورت متابولیکی تولید شده) مهار می‌کنند، که ممکن است با آپوپروتئین P450 یا دنبالهٔ هِم واکنش دهند، یا حتی باعث شوند که هِم تکه تکه شود و به طور غیرقابل برگشتی آپوپروتئین را تغییر دهند. آنتی‌بیوتیک

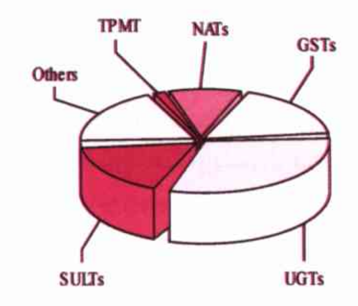
1- Mifepristone 2- Phenobarbital
3- Atorvastatin 4- Hyperforin
5- Constitutive Androstane receptor-CAR
6- Peroxisome proliferator receptor
7- Troleandomycin 8- Proadifen

کلرامفنیکل توسط CYP2B1 به متابولیت‌هایی متابولیزه می‌شود که می‌توانند پروتئین آن را متابولیزه و در نتیجه آنزیم را غیرفعال کنند. یک فهرست در حال گسترش از چنین **مهارگرهای خودکشی‌کننده**[1] (یعنی غیر فعال‌کننده‌هایی که به دنباله هم یا پروتئین حمله می‌کنند) ـ شامل استروییدهای خاص (اتینیل استرادیول، نوراتیندرون و اسپیرونولاکتون)؛ فلوروکسن، آلوباربیتال؛ آرام‌بخش‌های ضددردی مثل آلیل ایزوپروپیل استیل اوره، دی‌اتیل پنتنامید و اتکلروینول (Ethchlorvynol)؛ دی‌سولفید کربن؛ فورانوکومارین‌های گریپ‌فروت؛ سلژیلین؛ فن‌سیکلیدین؛ تیکلوپیدین و کلوبیدگرل؛ ریتوناویر؛ و پروپیل تیواوراسیل می‌باشند. از طرفی براساس یافته‌ها سکوباربیتال، CYP2B1 را از طریق تغییر در هر دو دنبالهٔ هِم و پروتئین، غیرفعال می‌کند. داروهای دیگری که به صورت متابولیکی فعال می‌شوند، و مکانیسم غیر فعال‌شدن P450 آنها به طور کامل مشخص شده است، میفه‌پریستون، تروگلیتازون، رالوکسیفن و تاموکسیفن می‌باشند.

## واکنش‌های فاز II

داروهای والد یا متابولیت‌های فاز I که شامل گروه‌های شیمیایی مناسب هستند، اغلب تحت واکنش‌های جفت‌شدن یا کونژوگه‌شدن با یک ماده درون‌زاد برای حصول **کونژوگه‌های دارویی** (جدول ۳-۴) قرار می‌گیرند. به طور کلی، کونژوگه‌ها مولکول‌هایی قطبی هستند که به آسانی دفع می‌شوند، و اغلب غیرفعال می‌باشند. تشکیل کونژوگه‌ها با دخالت مواد حد واسط پرانرژی و آنزیم‌های ویژه انتقال انجام می‌شود. چنین آنزیم‌هایی **(ترانسفرازها)** می‌توانند در میکروزوم‌ها یا سیتوزول قرار داشته باشند. از این میان، **یوریدین ´۵- دی‌فسفات** (UDP)[2] و یوریدین گلوکورونوزیل ترانسفرازها **(UGTs)**[3] از آنزیم‌های غالب محسوب می‌شوند (شکل ۴-۴). این آنزیم‌های میکروزومال، اتصال ماده اندوژن فعال شده (همچون UDP مشتق شده از گلوکورونیک اسید) با دارو (یا ترکیبات اندوژن همچون بیلی‌روبین، محصول نهایی متابولیسم هم) را کاتالیزه می‌نمایند. ۱۹ ژن **UGT** (**UGT2** و **UGTA1**)، پروتئین‌های دخیل در متابولیسم داروها و گزنوبیوتیک‌ها را کد می‌کنند. به طور مشابه ۱۱ سولفوترانس‌فراز **(SULTs)**[4] انسانی نیز روند سولفوردار شدن پیش‌سازها توسط دهنده گروه سولفور اندوژن، ´۳- فسفوآدنوزین -´۵- فسفوسولفات[5] **[PAPS]** را پیش می‌برند. گلوتاتیون‌های سیتوزولیک و میکروزومال **[GSH]**[6] و انواع




**شکل ۴-۴.** ارتباطات نسبی ایزوفرم‌های مختلف سیتوکروم P450 **(A)** و مسیرهای متفاوت فاز II **(B)** جهت متابولیسم دارو در کاربرد بالینی. بسیاری از داروها به وسیله دو یا تعداد بیشتری از این مسیرها متابولیزه می‌شوند. به خاطر داشته باشید که CYP3A4/5 و UGT، در واقع مسؤول متابولیسم بیش از ۷۵ درصد داروهای مصرفی می‌باشند. DPYD= دی‌هیدروپیریمیدین دهیدروژناز؛ GST= گلوتاتیون -S- ترانسفراز؛ NAT= N- استیل ترانسفراز؛ SULT= سولفوترانسفراز؛ TPMT= تیوپورین متیل‌ترانسفراز؛ UGT= UDP- گلورونوسیل ترانسفراز.

ترانسفراز آنها **(GSTs)** نیز در متابولیسم داروها و گزنوبیوتیک‌ها و به ترتیب، لکوترین‌ها و پروستاگلاندین‌ها، دخیل می‌باشند. مواد حاوی آمین آروماتیک یا هیدرازین (مانند ایزونیازید[7])، پیش‌ماده‌های N- استیل ترانسفرازهای سیتوزولیک **(NATs)** هستند که توسط ژن‌های **NAT1** و **NAT2** استیل‌کوآ[8] را به عنوان کوفاکتور اندوژن مورد استفاده قرار می‌دهند.

1- Suicide inhibitor
2- uridin 5′-diphosphate
3- uridin-glucuronosyl transferases
4- Sulfotransferas
5- 3′-Phosphoadenosine 5′-Phosphosulfate- PAPS
6- cytosolic and microsomal glutatione- GSH
7- Isoniazid
8- Acetyl CoA

جدول ۳-۴ واکنش‌های فاز II

| نوع کنژوگاسیون | واکنش‌های درونزا | ترانس‌فرز (مکان) | نوع پیش‌ماده‌ها | مثال‌ها |
|---|---|---|---|---|
| **گلوکورونیزاسیون** | UDP- گلوکورونیک اسید | UDP- گلوکورونوسیل ترانس‌فراز (میکروزوم‌ها) | فنول‌ها، الکل‌ها، اسیدهای کربوکسیلیک، هیدروکسی‌لامین‌ها، سولفونامیدها | نیتروفنل، مرفین، استامینوفن، دیازپام، N- هیدروکسی داپسون، سولفاتیازول، مپروبامات، دیجیتوکسین، دیگوکسین |
| **استیلاسیون** | Acetyl-CoA | N- استیل ترانسفراز (سیتوزول) | آمین‌ها | سولفونامیدها، ایزونیازید، کلونازپام، داپسون، مسکالین |
| کونژوگاسیون گلوتاتیون | گلوتاتیون (GSH) | S-GSH- ترانسفراز (سیتوزول، میکروزوم) | اپوکساید، اکسیدازهای آرئن، گروه‌های نیترو، هیدروکسی لامین‌ها | استامینوفن، اسید اتاکرینیک، بروموبنزن |
| **کونژوگاسیون گلیسین** | گلیسین | Acyl-CoA گلیسین ترانسفراز (میتوکندری) | Acyl-CoA مشتق شده از اسیدهای کربوکسیلیک | اسید سالیسیلیک، اسید بنزوئیک، اسید نیکوتینیک، اسید سینامیک، اسید کولیک، اسید داکسی‌کولیک |
| **سولفاسیون** | فسفوآدنیزیل فسفوسولفات | سولفوترانسفراز (سیتوزول) | فنول‌ها، الکل‌ها، آمین‌های آروماتیک | استرون، آنیلین، فنول، ۳- هیدروکسی کومارین، استامینوفن، متیل‌دوپا |
| **متیلاسیون** | S- آدنوزیل متیونین | ترانس‌متیلازها (سیتوزول) | کاته‌کولامین‌ها، فنول‌ها، آمین‌ها | دوپامین، اپی‌نفرین، پیریدین، هیستامین، تیواوراسیل |
| **کونژوگاسیون آبی** | آب | اپوکساید هیدرولاز (میکروزوم‌ها) | اکسیدازهای آرن، اکسی‌ران‌های سیس و مونو جانشین شده | بنزوپیرن ۷، ۸- اپوکساید، استیرن ۱، ۲- اکساید، کاربامازپین اپوکساید |
| | | (سیتوزول) | اکسیدازهای آلکن، اپوکسایدهای اسید چرب | لکوترین $A_4$ |

متیلاسیون داروها با واسطه گروه‌های S-، N- و O- توسط S- آدنوزیل -L- متیونین [SAMe; AdoMet] و یا گزنوبیوتیک‌ها توسط متیل ترانسفرازها [MTs] نیز روی می‌دهد. در نهایت اپوکسایدهای اندوبیوتیکی، دارویی و گزنوبیوتیکی توسط اکسیداسیون‌های کاتالیز شده با P450 که توسط واکنش‌های اکسیداسیون با کاتالیزورهای P450 تولید می‌شوند نیز می‌توانند توسط اپوکساید هیدرولازهای (EHs) میکروزومال یا سیتوزولیک، هیدرولیز می‌شوند . کنژوگاسیون داروهای فعال از جمله مشتقات S-CoA از بنزوئیک اسید، با پیش‌ماده درونزادی همچون گلیسین نیز روی می‌دهد. از آنجایی که این پیش‌سازهای اندوژن از رژیم غذایی منشأ می‌گیرند، تغذیه نقش مهمی در تنظیم کنژوگاسیون دارو ایفا می‌کند.

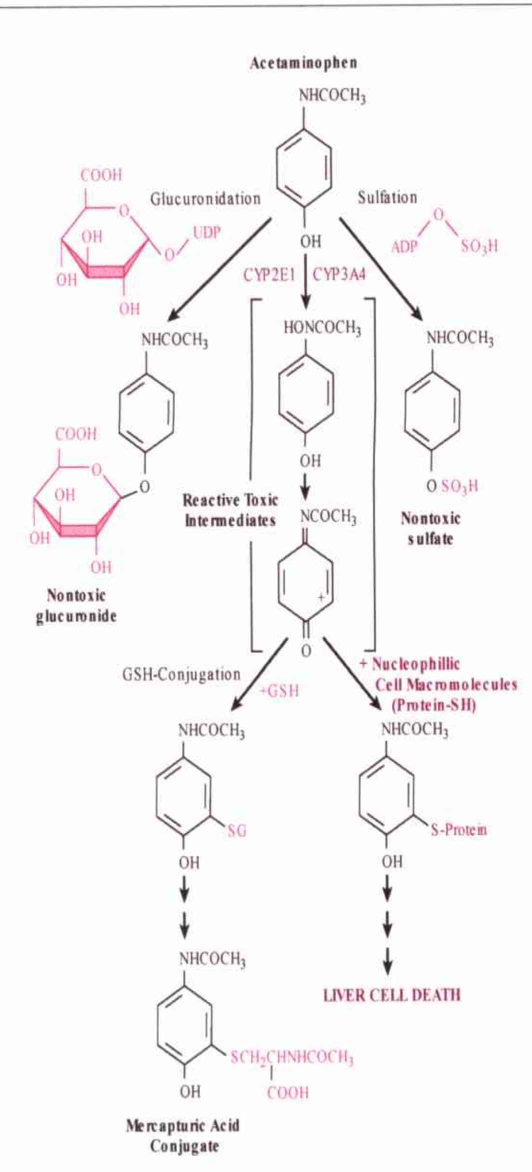
واکنش‌های فاز II نسبتاً سریع‌تر از واکنش‌های کاتالیز شده از P450 می‌باشند و بنابراین به طور مؤثری در تسریع بیوترانسفورماسیون داروها نقش دارند.

در مورد کونژوگه‌های دارویی اعتقاد ابتدایی بر این بود که آنها شبیه وقایع غیر فعال‌شدن پایانی هستند و چنین وقایعی به عنوان واکنش‌های "سم‌زدایی واقعی" در نظر گرفته می‌شدند. اما این مفهوم باید تغییر یابد، به این علت که مشخص شده، واکنش‌های خاص کونژوگه‌کردن (گلوکورونیده‌کردن گروه آسیل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، O- سولفاسیون N- هیدروکسی اتیل آمینوفلوران و N- استیلاسیون ایزونیازید) می‌توانند باعث تشکیل گونه‌های فعالی شوند که مسئول سمیت داروها هستند. در عین حال، سولفاسیون به عنوان فعال‌کننده ماینوکسیدیل (که پیش داروی فعال خوراکی است)، به یک گشادکننده عروقی کارآمد و همچنین تولیدکننده مورفین -۶- گلوکورونید که قوی‌تر از خود مورفین است، شناخته شده است.

## متابولیسم داروها به محصولات سمی

متابولیسم داروها و دیگر مواد شیمیایی خارجی نمی‌تواند همیشه یک واقعه شیمیایی بی‌عیب باشد که باعث سم‌زدایی و حذف ترکیب شود. در واقع همان گونه که قبلاً نیز عنوان شد، در مورد چندین ترکیب نشان داده شده است که با متابولیسم به مواد حد واسط فعالی تبدیل می‌گردند که برای اندام‌های مختلف سمی هستند. چنین واکنش‌های سمی با قرارگرفتن در معرض مقادیر کم ترکیبات والد آشکار نمی‌شوند، چون مکانیسم‌های سم‌زدایی دیگر و مواد کمکی سم‌زدای درون‌زاد (GSH، گلوکورونیک اسید، سولفات) هنوز به طور کامل مصرف نشده‌اند. اما زمانی که این منابع مصرف شدند، مسیر سمی فعال می‌شود که باعث مسمومیت اندام یا سرطان‌زایی می‌گردد. مواردی از چنین مسمومیت‌های القا شونده توسط دارو به سرعت رو به افزایش است. یک مثال، مسمومیت کبدی القا شونده توسط استامینوفن (پاراستامول) می‌باشد (شکل ۵-۴)؛ داروی ضد درد و ضد تب استامینوفن، در دوزهای درمانی کاملاً مطمئن می‌باشد (دوز برای یک فرد بزرگسال: ۱/۲ گرم در روز) و به طور طبیعی کانژوگه‌های گلوکورونیداسیون و سولفاسیون را تشکیل می‌دهد که روی هم ۹۵٪ کل متابولیت‌های ترشح شده را می‌سازند. مسیر دیگر کونژوگاسیون GSH که وابسته به P450 است مسئول ۵٪ باقی‌مانده است. زمانی که ورودی استامینوفن بر دوزهای درمانی غلبه کند، مسیرهای گلوکورونیداسیون و سولفاسیون اشباع می‌شود و مسیر وابسته به P450 به طور فزاینده‌ای اهمیت پیدا می‌کند. پیامدهای مسمومیت کبدی، تا مادامی که GSH کبدی برای کونژوگاسیون در دسترس باشد، وجود ندارد یا کم است اما به مرور زمان GSH کبدی سریع‌تر از آن که ترمیم شود، تخلیه می‌گردد و یک متابولیت فعال و سمی تجمع پیدا می‌کند. در غیاب نوکلئوفیل‌های داخل سلولی همچون GSH این متابولیت N- استیل بنزوایمینوکینون[1] با گروه‌های نوکلئوفیلی پروتئین‌های سلولی واکنش می‌دهد و همچنین با حضور در چرخه ردوکس موجب تولید فرم‌های آزاد اکسیژن (ROS) شده که سبب واکنش‌های اکسیداتیو استرس شده و مسمومیت کبدی ناشی از APAP را افزایش می‌دهد. باعث مسمومیت کبد می‌گردد.

تعیین ویژگی‌های شیمیایی و سم شناختی ماهیت الکتروفیلی متابولیت استامینوفن فعال منجر به گسترش آنتی‌دوت‌های مثل N- استیل سیستئین و سیستئامین[2] گردیده است. تجویز N- استیل سیستئین (که مطمئن‌تر از دیگری است)، طی ۸ تا ۱۶ ساعت بعد از دوز بیش از حد استامینوفن،




**شکل ۵-۴.** متابولیسم استامینوفن (قسمت مرکزی بالا) به متابولیت‌های سمی برای کبد. (GH= گلوتاتیون؛ SG= بخشی از گلوتاتیون).

محافظت‌کننده فرد قربانی در برابر مسمومیت کبدی و مرگ می‌باشد (فصل ۵۸ را ببینید). تجویز GSH غیرمؤثر است، که این امر به‌علت عدم سهولت عبور آن از عرض غشای سلول می‌باشد.

1- N-acetyl benzoiminoquinone
2- Cysteamine

## اهمیت بالینی متابولیسم دارو

دوز و دفعات تجویز مورد نیاز برای انجام درمان مؤثر در سطح خون و بافت، در افراد مختلف فرق می‌کند که به علت تفاوت‌های فردی در توزیع دارو و میزان متابولیسم و دفع دارو می‌باشد. این تفاوت‌ها توسط عوامل ژنتیکی و متغیرهای غیر ژنتیکی همچون سن، جنس، اندازه کبد، عملکرد کبد، ریتم شبانه‌روزی، دمای بدن و عوامل تغذیه‌ای و محیطی و نیز تماس همزمان با القاکننده‌ها یا مهارکننده‌های متابولیسم دارو تعیین می‌شوند. مباحث بعدی مهم‌ترین متغیرها را خلاصه نموده است.

### تفاوت‌های فردی

تفاوت‌های فردی در سرعت متابولیسم، بستگی به طبیعت خود دارو دارد. بنابراین در یک جمعیت، سطوح پلاسمایی پایدار می‌تواند منعکس‌کنندهٔ دامنهٔ تغییر ۳۰ برابر در متابولیسم یک دارو و فقط دامنهٔ تغییر دو برابر در متابولیسم داروی دیگر شود.

### عوامل ژنتیکی

عوامل ژنتیکی که بر سطوح آنزیم اثر می‌گذارند، مسئول تعدادی از این تفاوت‌ها هستند که سبب بروز پلی‌مورفیسم ژنتیکی در متابولیسم دارویی می‌شوند (فصل ۵ را ببینید). اولین نمونه از پلی‌مورفیسم ژنتیکی مورد بحث در مورد داروی شل کننده عضلات سوکسینیل کولین و داروی ضدانعقاد وارفارین می‌باشد. پلی‌مورفیسم ژنتیکی به رخداد تغییرات در آلل‌های یک ژن در جمعیت با فرکانس بیش از ۱٪ اطلاع می‌شود. که نتیجه آن تغییر در بیان محصولات ژن و یا فرآورده‌های کارکردی آن و یا هر دو می‌باشد. تعریف صحیح و اهمیت بالینی پلی‌مورفیسم ژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو در فاز I و II به شناخت صحیح تغییر در کارایی درمانی دارویی و واکنش‌های ناشی از عوارض جانبی[1] آن کمک می‌کند. که وقوع این عوارض جانبی تعدیل دوز دارو را الزامی می‌سازد (جدول ۴-۴). آشنائی با این پلی‌مورفیسم‌ها به ویژه در مورد داروهایی با شاخص درمانی کم از اهمیت زیادی برخوردار است.

**A. پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های فاز I**

نقایص ژنتیکی در فاز I متابولیسم اکسیداتیو دارویی در چندین دارو گزارش شده است (جدول ۴-۴). این نقایص اغلب به صورت صفت مغلوب اتوزومال منتقل شده و ممکن است در هر کدام از عوامل متابولیکی که یک ماده شیمیایی سپری می‌کند، بروز کنند. آنزیم P450 کبد انسان نظیر 1A2, 2C19, 2D6, 2C9, 3A4 و 2B6 تقریباً مسئول ۷۵٪ از تمام واکنش‌های متابولیسمی فاز I را بر عهده دارند (شکل ۴-۴) و بنابراین تقریباً ۶۰٪ از تبدیل زیستی و حذف فیزیولوژیک داروها توسط این آنزیم‌ها صورت می‌پذیرد. بنابراین پلی‌مورفیسم ژنتیکی این آنزیم‌ها به طور معنی‌داری متابولیسم فاز I داروها و نهایتاً فارماکوکینتیک، شدت و مدت زمان پاسخ دارویی و رخدادهای ناشی از آن را تغییر می‌دهد.

سه نوع پلی‌مورفیسم ژنتیکی P450 به صورت شاخص مشخص شده‌اند که ممکن است بر مکانیسم‌های مولکولی موجود تأثیر بگذارند، این پلی‌مورفیسم‌ها از لحاظ بالینی بسیار با اهمیت بوده و برای تعدیل دوزاژ درمانی مورد نیاز هستند. اولین نوع پلی‌مورفیسم **اکسیداسیون دبریزوکین اسپارتئین**[2] است که ظاهراً در ۳ تا ۱۰٪ سفیدپوستان روی می‌دهد و به عنوان یک صفت مغلوب اتوزومی به ارث می‌رسد. در افراد دچار این عارضه، اکسیداسیون وابسته به **CYP2D6** مولکول دبریزوکین و دیگر داروها مختل می‌گردد (جدول ۴-۲ و شکل ۴-۶ را ببینید). این قبیل کمبودها در متابولیسم اکسیداتیو دارو احتمالاً با هم به ارث می‌رسند. به نظر می‌رسد پایه کامل مولکولی جهت کمبود، اشکال در بیان پروتئین P450 ناشی از نقص در اسپلایسینگ mRNA و یا تا خوردن پروتئین باشد که باعث از بین‌رفتن یا کاهش متابولیسم دارویی می‌شود که توسط ایزوفرم پروتئین کاتالیز می‌گردد و بنابراین سبب تشکیل فنوتیپ متابولیزه کننده ضعیف[3] (PM) می‌شود. این فنوتیپ PM مسئول خطرات ناشی از عود سرطان در بیماران مبتلا به سرطان پستان درمان شده با تاموکسیفن[4] می‌باشد. تاموکسیفن دارویی ضدسرطان بوده که به واسطه فرآیند متابولیکی وابسته به CYP2D6 به اندوکسیفن[5] که در واقع مسئولیت اصلی در کارائی دارو را بر عهده دارد، تبدیل می‌شود. اخیراً، ژنوتیپ پلی‌مرفیک دیگری گزارش شده که باعث **متابولیسم بسیار سریع**[6] داروهای مربوطه می‌شود که ناشی از حضور واریانت آللی 2D6 با ۱۳ کپی از ژن‌هایی می‌باشد که پشت سرهم قرار گرفته‌اند. این ژنوتیپ (UM) بیشتر در اتیوپیایی‌ها و اعراب سعودی که دارای جمعیت‌هایی هستند که حدوداً یک‌سوم افراد دچار این وضعیت را دارند، شایع است. در نتیجه، این افراد نیازمند دوزهایی دو تا سه برابر بیشتر از نورتریپتیلین در روز می‌باشند (یک داروی ضدافسردگی که سوبسترای CYP2D6

1- Adverse drug reaction
2- Mephenytoin
3- Poor metabolizer
4- Tamoxifen
5- Endocifen
6- Ultrarapid metabolism (UM)

جدول ۴-۴ برخی مثال‌های پلی‌مورفیسم ژنتیکی در متابولیسم دارویی فاز I و فاز II

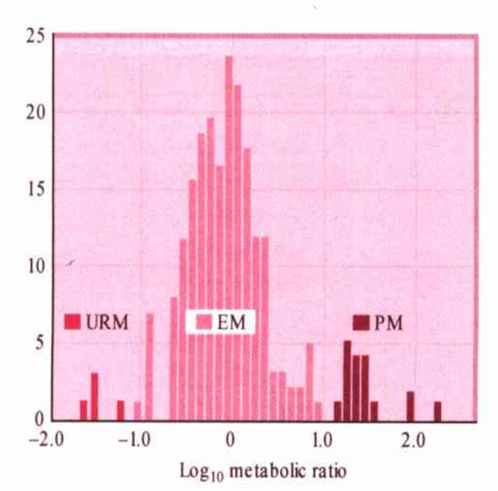
| آنزیم مربوطه | نقص | ژنوتیپ | دارو و کاربرد درمانی | عواقب بالینی[1] |
|---|---|---|---|---|
| CYP1A2 | N- دمتیلاسیون | EM | کافئین (محرک CNS) | به دلیل افزایش القاپذیری ژن و همچنین افزایش متابولیسم / کلیرانس در افراد سیگاری و مصرف‌کنندگان اومپرازول، تحریک CNS کاهش می‌یابد |
| | N- دمتیلاسیون | PM | کافئین (محرک CNS) | افزایش تحریک CNS |
| CYP2A6 | اکسیداسیون | PM | نیکوتینی (تحریک گیرنده‌های کولینرژیک) | سمیت نیکوتینی، اشتیاق کم جهت مصرف مکرر سیگار |
| | اکسیداسیون | EM | نیکوتینی (تحریک گیرنده‌های کولینرژیک) | افزایش متابولیسم نیکوتین، اشتیاق زیاد جهت مصرف مکرر سیگار |
| | اکسیداسیون | PM | کومارین (ضدلخته) | افزایش خطر خونریزی |
| | اکسیداسیون | EM | کومارین (ضدلخته) | افزایش پاکسازی، خطرات زیاد بروز تجمع پلاکتی و ترومبوز |
| CYP2B6 | اکسیداسیون، N- دکلرواتیلاسیون | PM | سیکلوفسفامید، ایفوسفامید (ضدسرطان) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| | اکسیداسیون | PM | | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| CYP2C8 | هیدروکسیلاسیون | PM | رپاگلینید، روزیگلتیازون، پیوگلتیازون (ضددیابت) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | پاکلیتاکسل (ضدسرطان) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs (سرکوب مغز استخوان) |
| | N- استیلاسیون / N- دآلکیلاسیون | PM | آمودیاکین، کلروکلین (ضد مالاریا) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| | N- داتیلاسیون | PM | آمیودارون (ضدآریتمی) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| CYP2C9 | هیدروکسیلاسیون | PM | سلکوکسیب، دیکلوفناک، فلوربی پروفن، S- ایبوپروفن (NSAIDs) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | S- وارفارین، S- آسنوکومارول (ضد انعقاد) | افزایش خطر خونریزی، از لحاظ بالینی بسیار بااهمیت بوده و بایستی دوز دارو تعدیل شود. |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | تولبوتامید (ضددیابت) | سمیت قلبی |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | فنی‌توئین (ضدصرع) | نیستاگموس، دیپلوپیا و آتاکسی |
| CYP2C19 | N- دمتیلاسیون | PM | آمی‌تریپتیلین، کلومی پرامین (ضدافسردگی) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs نیازمند تعدیل دارو است. |
| | اکسیداسیون | PM | موکلوبمید (MAOI) | |
| | N- دمتیلاسیون | PM | سیتالوپرام (SSRI) | افزایش خطرات بروز عوارض جانبی معده‌ای - روده‌ای |
| | O- دمتیلاسیون | PM | اومپرازول (PPI) | افزایش تأثیر درمانی |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | مفنی‌توئین (ضدصرع) | سمیت ناشی از افزایش دوز |
| | N- دمتیلاسیون | EM | اس سیتالوپرام (ضدافسردگی) | افزایش رونویسی از ژن و نتیجتاً افزایش فعالیت و بنابراین کاهش تأثیر درمانی |
| | O- دمتیلاسیون | EM | اومپرازول (PPI) | کاهش تأثیر درمانی |
| | هیدروکسیلاسیون | EM | تاموکسیفن (ضدسرطان) | افزایش فعالیت متابولیکی، افزایش تأثیر درمانی، کاهش خطر عود بیماری. دوز دارو بایستی تعدیل شود. |
| | چرخه اکسیداسیون | EM | کلروپروگوانیل (ضد مالاریا) | افزایش فعالیت متابولیکی، افزایش تأثیر درمانی. دوز دارو بایستی تعدیل شود. |

جدول ۴-۴ برخی مثال‌های پلی‌مورفیسم ژنتیکی در متابولیسم دارویی فاز I و فاز II

| آنزیم مربوطه | نقص | ژنوتیپ | دارو و کاربرد درمانی | عواقب بالینی[1] |
|---|---|---|---|---|
| | اکسیداسیون | EM | کلوپیدوگرل (ضدپلاکت) | افزایش فعالیت متابولیکی، افزایش تأثیر درمانی. دوز دارو بایستی تعدیل شود. |
| CYP2D6 | اکسیداسیون | PM | بوفورالول (مسدودکننده β- آدرنوسپتور) | مسدود شدن شدید گیرنده β تهوع |
| | O- دمتیلاسیون | PM | کدئین (ضددرد) | کاهش فعالیت متابولیکی در تبدیل شدن به مورفین و کاهش اثرات ضددردی |
| | اکسیداسیون | PM | دبریزوکین (ضدفشارخون) | کاهش فشارخون اورتواستاتیک |
| | N- دمتیلاسیون | PM | نورتریپتیلین (ضدافسردگی) | کاهش کلیرانس و افزایش خطر ADRs |
| | اکسیداسیون | PM | اسپارتئین | علائم اکسی‌توسینی |
| | O- دمتیلاسیون | PM | دکسترومتورفان (ضدسرفه) | کاهش کلیرانس، افزایش خطر ARDs |
| | O- دمتیلاسیون | PM | ترامادول (ضددرد) | افزایش خطر بروز حملات صرعی |
| | هیدروکسیلاسیون | PM | تاموکسیفن (ضدسرطان) | کاهش فعالیت متابولیکی به متابولیت فعال اندوکسیفن و بنابراین کاهش تأثیر درمانی |
| | O- دمتیلاسیون | UM | کدئین (ضددرد) | افزایش فعالیت متابولیکی در تبدیل شدن به مورفین و لذا افزایش خطر بروز سرکوب تنفسی |
| | N- دمتیلاسیون | UM | نوروتریپتیلین (ضدافسردگی) | کاهش تأثیر درمانی به علت افزایش کلیرانس |
| | O- دمتیلاسیون | UM | ترامادول (ضددردی) | کاهش تأثیر درمانی به علت افزایش کلیرانس |
| CYP3A4 | | PM? | تمام داروهایی که توسط این آنزیم متابولیزه می‌شوند به‌طور بالقوه تحت تأثیر قرار می‌گیرند | کاهش کلیرانس، جهت اجتناب از تداخل دارو-دارو تعدیل دوز بایستی صورت پذیرد. |
| CYP3A5 | | PM? | ساکی ناویر و سایر سوبستراهای CYP3A | معمولاً از لحاظ کاتالیتیکی ضعیف‌تر از CYP3A4 می‌باشد تعداد دفعات بروز آلل CYP3A5*1 در نژاد آفریقایی بیشتر از قفقازی است. قفقازی‌ها اغلب حامل آلل CYP3A5*3 می‌باشند. این پدیده به‌طور شاخص بر سوبستراهای CYP3A در افرادی که از نظر CYP3A5*1 و CYP3A5*3 هوموزیگوس می‌باشند تأثیرگذار است. |
| ALDH | آلدئید دهیدروژناز | PM | اتانول (داروی تفننی) | گلگون شدن چهره، کاهش فشارخون، تاکیکاردی، تهوع، استفراغ |
| BCHE | هیدرولیز استر | PM | سوکسینیل کولین (شل‌کننده عضلات) میواکوریوم (مسدودکننده عصب ـ عضله) کوکائین (محرک CNS) | افزایش فشارخون، تاکیکاردی، آریتمی‌های بطنی |
| GST | GSH - کونژوگاسیون | PM | استامینوفن (ضددرد) بوسولفان (ضدسرطان) | کونژوگاسیون ناقص GSH که به علت حذف ژن رخ می‌دهد. |
| NAT2 | N- استیلاسیون | PM | هیدرالازین (ضدفشارخون) | سندرم شبه لوپوس اریتماتوز |
| | N- استیلاسیون | PM | ایزونیازید (ضدسل) | نروپاتی محیطی |
| TPMT | S- متیلاسیون | PM | ۶- تیوپورین‌ها (ضدسرطان) | سمیت مغز استخوان |
| UGT1A1 | گلوکورونیداسیون | PM | بیلی‌روبین (متابولیت هم) | هایپربیلی‌روبینمی |
| | | | ایرینوتکان (ضدسرطان) | کاهش کلیرانس. ممکن است جهت اجتناب از سمیت (اختلالات GI و سرکوب ایمنی) تعدیل دوز لازم باشد. |

۱. مشاهده یا پیش‌بینی شده است.

۲. ADRs، واکنش‌های دارویی ناخواسته؛ EM، متابولیزکننده‌های وسیع؛ PM، متابولیزکننده‌های ضعیف)؛ UM، متابولیزکننده‌های بسیار سریع




**شکل ۶-۴.** پلی‌مورفیسم ژنتیکی در ۴- هیدروکسیلاسیون دبریزوکین توسط CYP2D6 در جامعه سفیدپوستان. هیستوگرام نیمه لگاریتمی برای سرعت متابولیزه‌کردن که از ادرار ۸ ساعته بعد از خوردن ۱۲/۸mg دبریزوکین سولفات (معادل ۱۰mg باز دبریزوکین آزاد) به دست آمده است. افرادی که MR (سرعت متابولیزاسیون) در آنها از ۱۲/۶ بالاتر است گروه متابولیزه‌کننده‌های ضعیف را تشکیل می‌دهند (ستون خاکستری پر رنگ). اگر MR کمتر از ۱۲/۶ و بیش از ۰/۲ باشد متابولیزه‌کننده‌های سریع نامیده می‌شوند (ستون خاکستری کمرنگ) افرادی که MR کمتر از ۰/۲ دارند متابولیزه کننده‌های فوق سریع هستند (ستون خاکستری بسیار پر رنگ). براساس مقادیر (۰/۰۱-۰/۱MR) افراد با نسخه‌های متعدد مستند از واریانت‌های متنوع آللی حاصل تقویت موروثی این ژن می‌باشد.

می‌باشد) تا سطوح پلاسمایی درمانی را ایجاد کنند پاسخ ضعیف به درمان‌های ضدافسردگی در فنوتیپ‌های متابولیزه کننده سریع (UM)، از لحاظ بالینی با افزایش موارد وقوع خودکشی در افراد این جمعیت نسبت مستقیم دارد. در مقابل این جمعیت‌های دچار **متابولیسم بسیار سریع**، پیش داروی کدئین (سوبسترای CYP2D6) را بسیار سریع‌تر از مورفین متابولیزه می‌کنند، و اغلب باعث اثرات جانبی ناخواسته مورفین، همچون درد شکمی می‌گردد. در واقع مصرف دوزهای زیاد کدئین توسط مادران که متابولیزه کننده بسیار سریع می‌باشند سبب مرگ ناشی از مورفین در فرزندان شیرخوار این افراد می‌شود.

پلی‌مورفیسم ژنتیکی دارویی دیگری که به خوبی مطالعه شده، **آروماتیک -۴- هیدروکسیلاسیون** داروی ضدتشنج مفی‌توپین[1] است که از نظر فضایی انتخابی می‌باشد و توسط CYP2C19 کاتالیزه می‌شود. این پلی‌مورفیسم که به صورت یک اتوزومی به ارث می‌رسد، در ۵-۳٪ نژادهای سفیدپوستان و ۲۳-۱۸٪ جمعیت‌های ژاپنی مشاهده می‌شود، که از پلی‌مورفیسم دبریزوکین ـ اسپارتئین مستقل می‌باشد. در دارندگان طبیعی **متابولیزه کنندگان شدید**[2] (EMs)، (S) ـ مفی‌توپین به طور گسترده‌ای قبل از این که گلوکورونیداسیون و ترشح سریع آن در ادرار صورت بگیرد، توسط CYP2C19 در موقعیت ۴ حلقه فنیل‌هیدروکسیله می‌شود، حال آنکه R- مفنی‌توپین با آهستگی به نیروانول (یک متابولیت فعال)، N- دمتیله می‌شود. اما **متابولیزه کنندگان ضعیف** به نظر می‌رسد که همگی فاقد فعالیت آنزیمی (S) مفنی‌توئین هیدروکسیلاز اختصاصی از نظر فضایی باشند، بنابراین هر دو انانتیومر مفنی‌توئین (R) و (S)، جهت تبدیل به نیروانول، N- دمتیله شده‌اند، که با غلظت‌های بیشتری تجمع می‌یابند. بنابراین، متابولیزه‌کنندگان ضعیف مفنی‌توپین، علائم آرام‌بخشی و آتاکسی را بعد از دوزهای دارویی که به خوبی توسط متابولیزه‌کنندگان طبیعی تحمل شده است، نشان می‌دهند. دو نقص در واریانت آلل‌های CYP2C19 (CYP2C19*2, CYP2C19*3) مسئول بروز ژنوتیپ PM می‌باشند، CYP2C19*3 در آسیایی‌ها غالب‌تر است. اساس مولکولی این کمبود نقص در فرآیند اسپلایسینگ بوده که سبب ایجاد پروتئین‌های ناقص و غیرکاربردی می‌شوند. CYP2C19 مسئول متابولیسم بالینی بسیاری از داروهای با اهمیت می‌باشد (جدول ۴-۴). لذا از لحاظ بالینی تشخیص اینکه خطرات هر کدام از این داروها در افراد با فنوتیپ‌های PM کاهش می‌یابد، بسیار با اهمیت است. از سوی دیگر فنوتیپ PM کارایی درمانی اومپرازول، مهار کننده پمپ پروتون، را در بیماری زخم معده‌ای و ریفلاکس معده‌ای ـ مری افزایش می‌دهد (فصل ۵ را برای مباحثه بیشتر در مورد پلی‌مورفیسم CYP2C19 ببینید).

واریانت دیگری از آلل (C2P2C19*17) CYP2C19 وجود دارد که سبب افزایش رونویسی و افزایش بیان و حتی فعالیت کارکردی CYP2C19 نسبت به آلل وحشی CYPZC19 حامل متابولیزه کنندگان گسترده (EMs) می‌شود. افرادی که این آلل CYP2C19*17 را حمل می‌کنند، فعالیت متابولیکی بیشتری در فعال‌سازی پیش‌داروهایی نظیر تاموکسیفن (ضدسرطان سینه)، کلروپروگوانیل (ضدمالاریا) و داروی کلوپیدوگرل (ضدپلاکت) نشان می‌دهند. که این فعالیت به ترتیب، سبب کاهش عود در سرطان سینه و افزایش خطر خونریزی می‌شود. دارندگان واریانت آلل CYP2C19*17 همچنین متابولیسم حذفی

1- Mephenytion　　2- Extensive metabolizers

داروهایی نظیر استیالوپرام، ایمی‌پرامین (ضدافسردگی) و وریکونال (ضدقارچ) را افزایش می‌دهند که این پدیده سبب نقص در کارائی این داروها شده و نیازمند تعدیل دوز داروئی اینها در بالین می‌باشد.

سومین پلی‌مورفیسم ژنتیکی که نسبتاً متمایز شده، مربوط به **CYP2C9** می‌باشد. دو واریانت کاملاً متمایز شده از این آنزیم وجود دارد، که هر یک با جهش‌های آمینواسیدی باعث تغییر در متابولیسم می‌شوند. آلل 2 **CYP2C*9** یک جهش Arg144Cys را کد می‌کند که اختلال در تعامل عملکردی با **POR** را از خود نشان می‌دهد. واریانت آللی دیگر، **CYP2C9*3** است که یک آنزیم را با جهش ILe359Leu کد می‌کند که تمایلش برای سوبستراها بسیار کاهش پیدا کرده است. برای مثال، افرادی که فنوتیپ CYP2C9*3 را نشان می‌دهند، به شدت دچار کاهش تحمل نسبت به ضدانعقادهایی چون وارفارین می‌گردند. کلیرانس وارفارین در افراد CYP2C9*3 هوموزیگوت حدود ۱۰٪ مقادیر واقعی است، و این افراد دارای تحمل کمتری برای دارو می‌باشند، این افراد دارای یک موقعیت خطرناکتر در برابر اثرات جانبی وارفارین هستند (برای مثال، خونریزی) و همچنین با سوبستراهای CYP2C9 دیگری چون فنی‌تویین، لوزارتان، تولبوتامید و تعدادی از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی نیز چنین وضعیتی را دارند (جدول ۴-۴). علیرغم غالبیت نقش CYP2C9 در کلیرانس وارفارین (که از لحاظ فارماکولوژیکی ایزومر S آن فعال است) اما دوز نگهدارنده وارفارین توسط پلی‌مرفیسم ژن VKORC1، که تعیین‌کننده بیان آنزیم ویتامین K اپوکساید ردوکتاز است، تعیین می‌شود و توسط پلی‌مورفیسم CYP2C9*2*3 مشخص نمی‌شود (فصل ۵ را ببینید).

واریانت‌های آللی CYP3A4 نیز گزارش شده‌اند، امّا دخالت آنها در تفاوت‌های فردی در مورد متابولیسم دارو مشخصاً محدود می‌باشد. از طرفی دیگر بیان **CYP3A5**، ایزوفرم کبدی دیگر انسان، به طور واضحی پلی‌مورفیسم دارد که دامنه‌اش از صفر درصد تا ۱۰۰ درصد کل محتوای CYP3A کبدی متغیر است. این پلی‌مورفیسم پروتئین CYP3A5، در حال حاضر به عنوان نتیجه یک پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی **(SNP)** درون اینترون ۳ شناخته شده است، که رونوشت‌های CYP3A5، به صورت طبیعی در ۵٪ قفقازی‌ها، ۲۹٪ ژاپنی‌ها ۲۷٪ چینی‌ها، ۳۰٪ کره‌ای‌ها و ۷۳٪ آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار قطعه قطعه شده‌اند. بنابراین، می‌تواند به طور قابل توجهی در تفاوت‌های فردی در متابولیسم ترجیحی سوبستراهای CYP3A5 مانند میدازولام، نقش دارد. همچنین دو واریانت آللی دیگر CYP3A5 در نتیجه

یک فنوتیپ PM شناخته شده است.

اخیراً پلی‌مورفیسم ژن **CYP2A6** شناسایی شده است که شیوع آن تا حد زیادی وابسته به نژاد است. CYP2A6، مسئول اکسیداسیون نیکوتین است و افراد سیگاری که CYP2A6 در آنها دارای سطح فعالیت کمتری است، میزان کمتری دخانیات استعمال می‌کنند و میزان بروز سرطان ریه در آنها نیز کمتر است. واریانت‌های آللیک **CYP2A6 1B** با سرعت‌های بالاتر متابولیسم نیکوتین ارتباط دارند و اخیراً کشف شده‌اند. این مسأله که آیا واریانت‌های سریع‌تر نیز در روندی معکوسی با افزایش رفتار سیگارکشیدن یا بروز سرطان ریه نقش دارند یا خیر، نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

پلی‌مورفیسم ژنتیکی بیشتری در متابولیسم دارو (مثل **CYP2B6**) که مستقل از موارد توصیف شده قبلی به ارث می‌رسند نیز کشف شده‌اند. به عنوان مثال، ۲۰ تا ۲۵۰ برابر واریاسیون در بیان CYP2B6 بین افراد ناشی از پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی کشف شده است علیرغم مشارکت اندک (۵-۱٪) در محتوای کلی آنزیمی کبدی، به طور مشخصی متابولیسم بسیاری از داروها که در کلینیک کاربرد دارند، همچون سیکلوفسفامید[۱]، S-متادون[۲]، افاویرنز[۳]، نویراپین[۴]، بوپروپیون[۵]، سلژیلین[۶] و پروپوفول[۷] تحت تأثیر قرار می‌دهد. از نظر بالینی زنان (به ویژه زنان آمریکایی ـ اسپانیایی) به صورت معنی‌داری سطوح زیادی از پروتئین CYP2B6 را نسبت به مردان نشان می‌دهند. مطالعات مربوط به متابولیسم تئوفیلین در دوقلوهای مونوزیگوتی و دی‌زیگوتی دارای آنالیز شجره‌نامهٔ خانوادگی مختلف نشان داده‌اند که یک پلی‌مورفیسم متمایز ممکن است برای این دارو وجود داشته باشد که می‌تواند به صورت یک صفت ژنتیکی مغلوب به ارث برسد. همچنین به نظر می‌رسد جهت اکسیداسیون‌های آمینوپیرین و کربوسیستئین نیز این تنوع ژنتیکی رخ دهد. اطلاعات مرتباً به روز شونده در مورد پلی‌مورفیسم‌های P450 انسانی در سایت / www.imm.ki.se/CYPalleles در دسترس می‌باشد.

اگر چه پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در اکسیداسیون‌های دارویی، اغلب آنزیم‌های P450 ویژه‌ای را درگیر می‌سازد، چنین تنوع‌های ژنتیکی می‌تواند در آنزیم‌های دیگر نیز رخ دهد. اخیراً، پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در POR، یک منبع مهم الکترون برای P450، گزارش شده است. به خصوص، یک واریانت آللی (با

1- Cyclophosphamide
2- Methadone
3- Efavirenz
4- Nevirapine
5- Buperopion
6- Selegiline
7- Propofol

فراوانی ۲۸٪) که کدکننده موتاسیون PORA503A است گزارش شده است که موجب نقص در سنتز استروئید جنسی وابسته به CYP17 و نقص در متابولیسم دارویی وابسته به CYP2D6، CYP3A4 در In vitro می‌گردد. اینکه متابولیسم دارویی در بالغین نیز درگیر می‌شود، اگر چه قابل پیش‌بینی است، توصیف‌های در مورد پلی‌مورفیسم در اکسیداسیون تری متیل آمین، بر این باور استوار است که این ماده به طور عمده‌ای توسط **فلاوین مونواکسیژناز (آنزیم زیگلر)**[1] متابولیزه می‌شود و منجر به بروز سندرم بوی ماهی[2] می‌شود که توجیه‌کنندهٔ تنوع‌های ژنتیکی آنزیم‌های اکسیداتیو غیر وابسته به P450 می‌باشد و احتمالاً در چنین پلی‌مورفیسم‌هایی مشارکت دارد.

### B. پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های فاز II

سوکسینیل کولین در افرادی که دچار نقص در پسودوکولین استراز (که امروزه بیشتر با نام بوتریل کولین استراز [BCHE] نامیده می‌شود) هستند، به میزان نصف موارد طبیعی متابولیزه می‌شود. چندین جهش مختلف که به صورت صفت‌های مغلوب اتوزومال به ارث می‌رسند، مسئول این نقص آنزیمی می‌باشند. افرادی که دچار این نقص آنزیمی هستند در صورت مصرف سوکسینیل کولین به عنوان ماده شل کننده عضلات، مستعد فلج طولانی‌مدت و عضلات تنفسی (آپنه سوکسینیل کولین) می‌باشند. تفاوت فارماکوژنتیکی مشابهی در اتیلاسیون ایزونیازید دیده می‌شود. نقص در استیلاتورهای آهسته (ایزونیازید و آمین‌های مشابه) به نظر ناشی از کاهش در سنتز آنزیم‌های NAT2 در مقایسه با اشکال طبیعی آن است. صفت مغلوب اتوزومال مربوط به فنوتیپ استیلاتورهای آهسته در حدود ۵۰٪ سیاهان و سفیدپوستان آمریکا و همچنین با شیوع بیشتر در اروپائی‌های ساکن در قسمت‌های شمالی این قاره و به میزان کمتر در آسیایی‌ها و اسکیموها وجود دارد. فنوتیپ استیلاتور آهسته همچنین سبب نوریت محیطی ناشی از ایزونیازید، اختلالات اتوایمیون ناشی از دارو و سرطان‌های دوفازی کیسه مثانه ناشی از آمین‌های آروماتیک می‌شود.

از لحاظ بالینی پلی‌مورفیسم در ژن TPMT (تیوپورین -S- متیل ترانسفراز) در کشورهای اروپایی بسیار با اهمیت است (تعداد ۱:۳۰۰) که این پدیده سبب تخریب سریع آنزیم موتانت و نهایتاً نقص در S- متیلاسیون ترکیبات هتروسیکلیک و آروماتیک شامل داروهای تیوپورینی ضدسرطان نظیر ۶- مرکاپتوپورین، تیوگوآنین و آزایتوپرین شده و متابولیسم این داروها دچار نقص می‌شود. بیمارانی که این پلی‌مورفیسم را به صورت صفت مغلوب اتوزومال به ارث می‌برند در معرض خطر بالای بروز سمیت کشنده هماتوپوئیتیک ناشی از دارو قرار می‌گیرند.

پلی‌مورفیسم در بیان سایر آنزیم‌های فاز II (UGTs, GSTs) نیز ممکن است به وقوع بپیوندد. بنابراین پلی‌مورفیسم (UGT) (UGT1A1*28) معمولاً همراه بیماری هایپربیلی‌روبینمی می‌باشد (سندرم ژیلبرت[3]) که به علت اثرات جانبی توکسیک ناشی از نقص در کونژوگاسیون و یا حذف داروهای ضدسرطان (نظیر ایرینوتکان) می‌باشد. به طور مشابه پلی‌مورفیسم ژنتیکی (GSTM1) در بیان GST (ایزوفرم M1) می‌تواند سبب بروز عوارض جانبی و سمیت ناشی از داروها می‌شود که با GSH کونژوگه و یا حذف می‌شوند (بخش ۵ را به منظور بحث بیشتر مطالعه کنید).

### C. نقش آزمون‌های فارماکوکینتیک در دارودرمانی بی‌خطر و مؤثر

علی‌رغم پیشرفت دانش‌ها از مبانی مولکولی نقص‌های فارماکوژنتیکی در آنزیم‌های متابولیزه کننده، اثرات آنها بر درمان دارویی و ADRs و فراهم بودن بیومارکرهای فارماکوژنتیک در تشخیص بیماران در معرض خطر، اما این اطلاعات بالینی در معالجه بیماران مؤثر واقع نشده است. بنابراین بخش اعظمی از شخصی کردن درمان‌ها به استثنای نمونه‌های داروهایی که شاخص درمانی باریکی دارند (نظیر وارفارین) هنوز به طور گسترده ناموفق بوده است. اگر چه که ۹۸٪ از پزشکان آمریکایی از چنین اطلاعات ژنتیکی که ممکن است در درمان مؤثر باشند آگاهی دارد. اما علت عدم موفقیت در این زمینه تا حدودی فقدان آزمون‌های در تبدیل این دانش به کارآیی بالینی و تا حدودی محدودیت‌های آزمون‌های ژنتیکی و محدودیت‌های اقتصادی می‌باشد. ADRs هر ساله سبب مرگ ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌شود که در حدود ۷٪ از تمام موارد بستری‌های بیمارستانی می‌باشد. اطلاعات ژنوتیپی می‌تواند از طریق تغییر در تعدیل دوز دارو و یا درمان دارویی جایگزین به تأثیر بیشتر درمان کمک کرده بنابراین بروز بسیاری از ADRها و هزینه‌های ناشی از آن را کاهش دهد (بخش ۵ را به منظور بحث بیشتر مطالعه کنید).

## میکروب‌های روده‌ای هم‌زیست

اخیراً به‌طور جدی مشخص شده است که میکروب‌های روده‌ای تأثیر بسزایی در پاسخ‌های دارویی دارند که می‌توانند به عنوان

1- Flavin monooxygenase (Ziegler's enzyme)
2- Fish-odor syndrome
3- Gilbert's syndrome

منبعی از بررسی‌های تداخلات دارو ـ دارو مورد بررسی قرار گیرند. بیش از ۱۰۰ گونه میکروب روده‌ای کشف شده است که شامل باکتری‌های بی‌هوازی اجباری و انواع مخمرها است که به صورت پویا و به شکل هم‌زیست در کنار همدیگر زیست می‌کنند، که بیوترانسفورماسیون آنها به صورت فرآیندهای غیراکسیداتیو و به شکل فرم‌های احیا و واکنش‌های هیدرولیتیک و به صورت دکربوکسیلاسیون، دهیدروکسیلاسیون، دآلکیلاسیون، دهالوژناسیون و دآمیناسیون است. به‌طور خاص این روند احیا باکتریایی سبب متابولیسم داروی قلبی دیگوکسین و حذف آن خواهد شد. مصرف همزمان دیگوکسین با آنتی‌بیوتیک‌هایی نظیر اریترومایسین و تتراسایکلین سطح سرمی دیگوکسین را به ۲ برابر افزایش می‌دهد. از سوی دیگر داروهایی که در کبد گلوکورونیده می‌شوند از کبد از طریق صفرا به روده دفع می‌شوند و تحت آنزیم‌های $\beta$ گلوکورونیداسیون (هیدرولیز) باکتریایی قرار می‌گیرند. بنابراین فرم دارویی که مجدداً فعال شده از طریق ورید پورت مجدد بازجذب شده و وارد کبد شده و تحت واکنش‌های فاز II متابولیسم قرار می‌گیرد.

## عوامل رژیمی و محیطی

عوامل رژیمی و محیطی در تنوع‌های فردی مربوط به متابولیسم دارو دخالت دارند. غذاهایی چون کباب زغالی و سبزیجات خانوادهٔ چلیپایی[1] به عنوان القاءکننده آنزیم‌های CYP1A شناخته شده‌اند، در حالی که عصاره گریپ‌فروت به عنوان مهارکننده متابولیسم داروها (که به طور همزمان تجویز شده‌اند)، شناخته شده است (با مهار CYP3A) (جدول ۲-۴). در سیگاری‌های حرفه‌ای تعدادی از داروها خیلی سریع‌تر از غیر سیگاری‌ها متابولیزه می‌شوند که ناشی از القای آنزیم است (بخش قبلی را ببینید). کارگران صنعتی در معرض برخی از آفت‌کش‌ها، داروهای خاصی را سریع‌تر از افراد دیگر متابولیزه می‌کنند. چنین تفاوت‌هایی، تعیین دوزهای مؤثر و ایمنی داروهایی که شاخص‌های درمانی ظریفی دارند را مشکل می‌سازند.

## سن و جنس

افزایش توانمندی داروها در جهت فعالیت فارماکولوژیک یا سمی در خردسالان یا افراد خیلی پیر در مقایسه با افراد جوان گزارش شده است (فصول ۵۹ و ۶۰ را ببینید). اگر چه این موضوع تفاوت‌هایی را در جذب، توزیع و دفع منعکس می‌کند، تفاوت‌های متابولیسمی دارو می‌تواند نقش مهمی را ایفا نماید. متابولیسم آهسته‌تر می‌تواند ناشی از کاهش فعالیت آنزیم‌های متابولیکی یا کاهش دسترسی کوفاکتورهای درون‌زاد ضروری باشد.

تنوع‌های وابسته به جنس در متابولیسم دارویی می‌توانند در موش صحرایی نشان داده شده ولی این موضوع در مورد سایر جوندگان صدق نمی‌کند. موش‌های صحرایی نر بالغ و جوان داروها را خیلی سریع‌تر از موش‌های صحرایی ماده بالغ یا نر نابالغ متابولیزه می‌کنند. این تفاوت‌ها از متابولیسم دارو می‌تواند به وضوح با هورمون‌های آندروژنیک مربوط باشد. گزارشات بالینی پیشنهاد می‌کنند که تفاوت‌های وابسته به جنس مشابه در انسان و در متابولیسم داروهایی چون اتانول، پروپرانولول، تعدادی از بنزودیازپین‌ها، استروژن‌ها و سالیسیلات‌ها وجود دارد.

## تداخلات دارو ـ دارو طی متابولیسم

تعداد زیادی از سوبستراها با توجه به چربی دوستی نسبتاً بالایشان نه تنها در جایگاه فعال آنزیم قرار می‌گیرند، بلکه به طور غیراختصاصی به غشای شبکه اندوپلاسمی متصل می‌شوند. در این حالت آنها می‌توانند آنزیم‌های میکروزومی را به ویژه در صورت تکرار مصرف، القا نمایند. در شرایط حاد، آنها همچنین بسته به سطوح باقی‌مانده دارویی در جایگاه فعال، می‌توانند به صورت رقابتی متابولیسم دارویی را که به صورت همزمان تجویز شده، مهار نمایند.

داروهای القاکنندهٔ آنزیم شامل انواع مختلف آرام‌بخش ـ خواب‌آورها، آنتی سایکوزها، ضد تشنج‌ها، ریفامپین (ضدسل) و حشره‌کش‌ها (جدول ۵-۴) می‌باشند. بیمارانی که به طور عادی باربیتورات‌ها، سایر آرام‌بخشها و خواب‌آورها، یا داروهای آنتی‌سایکوز خاص را هضم می‌کنند، دوزهای بالاتر قابل توجهی از وارفارین را جهت تثبیت یک اثر درمانی دریافت می‌کنند از طرف دیگر عدم تداوم القاکننده آرام‌بخش می‌تواند باعث کاهش متابولیسم ضدانعقاد و خونریزی شود که یک اثر سمی به علت افزایش سطح پلاسمایی ضدانعقاد می‌باشد. تداخلات مشابه در افرادی مشاهده شده که انواع ترکیبات مختلف رژیم‌های دارویی، مثل ریفامپین با آنتی‌سایکوزها، آرام‌بخش‌ها با عوامل ضد بارداری، آرام‌بخشها با داروهای ضدتشنج، غذا یا حتی الکل با داروهای کاهش‌دهنده قند خون (تولبوتامید) را مصرف کرده‌اند. یکی از این القاکننده‌ها هایپریکوم پرفوراتوم، داروی رایج خارج از نسخه گیاهی، که در درمان افسردگی حاد مصرف می‌شود می‌باشد. به دلیل القا شدید CYP3A4 و القاء متوسط CYP2C9 و CYP2C19 توسط این دارو، این عامل گیاهی به تعداد زیادی از DDIs مرتبط است. اغلب DDIs این چنین از القاء P450 توسط

1- Cruciferous vegetables

**جدول ۵-۴ فهرستی از داروهایی که متابولیسم داروها را در انسان افزایش می‌دهند.**

| القاءکننده | داروهایی که متابولیسم آنها افزایش می‌یابد |
|---|---|
| بنزوپیرن | تئوفیلین |
| کاربامازپین | کاربامازپین، کلونازپام، ایتراکونازول |
| کلرسیکلیزین | هورمون‌های استروئید |
| اتکلروینول | وارفارین |
| گلوتتمید | آنتی‌پیرین، گلوتتمید، وارفارین |
| گریزئوفولوین | وارفارین |
| فنوباربیتال و سایر باربیتورات‌ها[1] | باربیتورات‌ها، کلرامفنیکل، کلرپرومازین، کورتیزول، ضد انعقادهای کومارینی، دس‌متیل ایمی‌پرامین، دیگوکسین، دوکسوروبیسین، استرادیول، ایتراکونازول، فنیل‌بوتازون، فنی‌توئین، کینین، تستوسترون |
| فنیل‌بوتازون | آمینوپرین، کورتیزول، دیگوکسین |
| فنی‌توئین | کورتیزول، دگزامتازون، دیگوکسین، ایتراکونازول، تئوفیلین |
| ریفامپین | ضدانعقادهای کومارینی، دیجیتوکسین، گلوکوکورتیکوئیدها، ایتراکونازول، متادون، متوپرولول، ضدبارداری‌های خوراکی، پردنیزون، پروپرانولول، کینیدین، ساکویناویر |
| ریتانوویر[2] | میدازولام |
| St. John's Wort | آلپرازولام، سیکلوسپورین، دیگوکسین، ایندیناویر، ضد بارداری‌های خوراکی، ریتوناویر، سیمواستاتین، تاکرولیموس، وارفارین |

۱. سکوباربیتال، استثنا می‌باشد. جدول ۶-۲ و متن را ببینید.

۲. طی تجویز طولانی‌مدت (مکرر)؛ ریتناویر طی تجویز حاد مهارکننده و غیرفعال کننده قدرتمند CYP3A4 می‌باشد.

هایپریکوم پرفوراتوم را می‌توان با داروهای مصرف همزمان نظیر (آلپرازولام، استروژن، ضد بارداری، وارفارین، لوواستاتین، دلاویریدین و ریتوناویر را نام برد) در مقابل القاء CYP2C19 توسط هایپرتریکوم می‌تواند اثرات ضد انعقادی کلوپیدوگرل را با تسریع تولید متابولیت‌های فعال آن افزایش دهد. در نهایت برخی از DDIs ناشی از هایپریکوم می‌تواند سبب کاهش متابولیسم وابسته به P450 به واسطه مهار رقابتی و افزایش سطح پلاسمایی برخی داروها (نظیر مپریدین، هیدروکودون، مورفین و اکسی‌کدون شود. سایر علل بروز DDIs موجب افزایش سطح سروتونین (به دلیل مهار MAO) و افزایش تون سرتونرژیک و عوارض جانبی داروهایی مثل (پاروکستین، سرترالین، فلوکستین و فن‌فلورامین) شود.

این نکته مهم است که یک القاکننده می‌تواند نه تنها متابولیسم داروهای دیگر را بلکه متابولیسم خودش را نیز افزایش دهد. بنابراین استفاده مداوم از برخی داروها می‌تواند باعث یک نوع **تحمل**[1] فارماکوکینتیک گردد که دارو به طور پیشرونده‌ای کارآیی درمانی خودشان را در اثر افزایش متابولیسم، از دست می‌دهند.

در مقابل، تجویز همزمان دو یا چند دارو می‌توانند باعث کاهش بیشتر در حذف داروهای متابولیزه شده با سرعت کم گردد و موجب تقویت و طولانی‌کردن اثرات فارماکولوژیک آنها گردد (جدول ۶-۴). هر دو مهار رقابتی یا برگشت‌ناپذیر سوبسترا، می‌توانند سطوح دارو در پلاسما را افزایش دهند و باعث بروز اثرات سمی داروهای دارای شاخص‌های درمانی باریک گردد. در واقع چنین تداخلات حاد بین ترفنادین (آنتی‌هیستامین نسل دوم) با یکی از مهارکننده‌های CYP3A4 (کتوکونازول؛ اریترومایسین یا عصاره گریپ‌فروت) باعث آریتمی‌های قلبی کشنده‌ای (tor sade de points) می‌گردد که نیازمند حذف ترفنادین از بازار دارویی می‌باشد. تداخل‌های مشابه دیگر دارو ـ دارو از جمله مهارکننده‌های CYP3A4 (همچون آنتی‌بیوتیک‌های اریترومایسین و کلاریترومایسین، ضدافسردگی نفازودون، ضدقارچ ایتراکونازول و کتوکونازول و نیز مهارکننده‌های پروتئاز HIV ایندیناویر و ریتوناویر) با آگونیست $5\text{-}HT_4$ مثل سیزاپراید به دلیل مسمومیت قلبی متعاقب آن باعث جمع‌آوری سیزاپراید از باز دارویی یا محدودیت در استفاده از آن گردید. به طور مشابهی، آلوپورینول هم مدت و هم فعالیت شیمی درمانی و سمی مرکاپتوپورین را با مهار رقابتی گزانتین اکسیداز افزایش می‌دهد. متعاقباً برای اجتناب از اثر سمی بر روی مغز استخوان دوز مرکاپتوپورین باید در بیمارانی که آلوپورینول دریافت می‌نمایند کاهش یابد. سایمتیدین، (یک داروی مورد استفاده در درمان زخم معده)، باعث تقویت فعالیت فارماکولوژیک داروهای ضدانعقاد و آرام‌بخش‌ها می‌شود. متابولیسم کلردیازوپوکساید (آرام‌بخش) هم بعد از تجویز تک دوز سایمتیدین حدود ۶۳٪ مهار نشان می‌دهد. چنین اثراتی، حدود ۴۸ ساعت بعد از توقف نمودن مصرف سایمتیدین معکوس می‌شوند.

1- Tolerance

جدول ۶-۴ فهرست برخی داروهایی که متابولیسم داروها را در انسان مهار می‌کنند.

| مهارکننده[1] | داروهایی که متابولیسم آنها مهار می‌شود |
|---|---|
| آلوپورینول، کلرامفنیکل، ایزونیازید | آنتی‌پیرین، دیکومارول، پروبنسید، تولبوتامید |
| کلرپرومازین | پروپرانولول |
| سایمتیدین | کلردیازپوکساید، دیازپام، وارفارین، سایرین |
| دی‌کومارول | فنی‌توئین |
| دی‌اتیل پنتنامید | دی‌اتیل پنتنامید |
| دی‌سولفیرام | آنتی‌پیرین، اتانول، فنی‌توئین، وارفارین |
| اتانول | کلردیازپوکساید (؟)، دیازپام (؟)، متانول |
| آب گریپ فروت[2] | آلپرازولام، آتورواستاتین، سیزاپراید، سیکلوسپورین، میدازولام، تریازولام |
| ایتراکونازول | آلفنتانیل، آلپرازولام، استمیزول، آتورواستاتین، بوسپیرون، سیزاپراید، سیکلوسپورین، دلاویردین، دیازپام، دیگوکسین، فلودیپین، ایندیناویر، لوراتادین، لوواستاتین، میدازولام، نیزولدپین، فنی‌توئین، کینیدین، ریتوناویر، ساکویناویر، سیلدنافیل، سیمواستاتین، سیرولیموس، تاکرولیموس، تریازولام، وراپامیل، وارفارین |
| کتوکونازول | استمیزول، سیکلوسپورین، ترفنادین |
| نورتریپتیلین | آنتی‌پرین |
| ضدبارداری خوراکی | آنتی‌پیرین |
| فنیل‌بوتازون | فنی‌توئین، تولبوتامید |
| ریتوناویر | آمیودارون، سیزاپراید، ایتراکونازول، میدازولام، تریازولام |
| ساکویناویر | سیزاپراید، مشتقات ارگوت، میدازولام، تریازولام |
| سکوباربیتال | سکوباربیتال |
| اسپیرونولاکتون | دیگوکسین |
| ترولئاندومایسین | تئوفیلین، متیل‌پردنیزولون |

۱. هرچند بعضی از مهارکننده‌ها برای آنزیم P450 خاصی انتخابی هستند ولی بقیهٔ آن‌ها عمومی‌تر بوده و به طور همزمان چندین آنزیم‌ها P450 را مهار می‌کنند.

۲. ترکیبات فعال در آب گریپ فروت عبارتند از: فورانوکومارین‌ها نظیر ′۶، ′۷- دی‌هیدروکسی برگاموتین (CYP3A4 روده‌ای و کبدی را غیر فعال می‌کند) و همچنین سایر ترکیبات ناشناخته که خروج داروها را به واسطه گلیکوپروتئین P مهار می‌کند و لذا فراهمی زیستی برخی از داروها (مثل سیکلوسپورین) را افزایش می‌دهد.

همچنین متابولیسم مختل شده به علت تجویز همزمان دارویی که به طور برگشت‌پذیر یک آنزیم متابولیزه‌کننده رایج را غیرفعال می‌کند، به وجود می‌آید. این مهارگرها، طی متابولیسم توسط سیتوکروم P450، این آنزیم را غیر فعال کرده و باعث اختلال در متابولیسم خود و نیز سایر سوبستراها می‌گردند.

این مورد فورانوکومارین‌های موجود در آب گریپ‌فروت که دارای ′۶- ′۷- دی‌هیدروبرگاموتین و برگاموتین است که سبب غیرفعال شدن CYP3A4 در مخاط روده شده و درنتیجه دگرداسیون پروتولتئیک آنها را مهار می‌کنند. این نقص در متابولیسم گذر اول وابسته به CYP3A4 به‌طور خاصی فراهمی‌زیستی داروهایی نظیر ارگوتامین، فلودیپین، نیفدیپین، ترفنادین، وراپامیل، اتیل استرادیول، لوراستاتین، ساکی‌ناویر و سیکلوسپورین A و طبیعتاً پیامدهای کلینیکی DDIs و تداخل‌های غذا ـ دارو را افزایش می‌دهد. لیست داروهایی که درگیر DDIs با آب گریپ‌فروت هستند بسیار گسترده بوده و شامل داروهایی با پنجره درمانی باریک و پتانسیل بالای کشندگی و عوارض جانبی است. اما به هر حال بایستی توجه داشت که تمام انواع تجاری گریپ‌فروت قدرتمند نبوده و کفایت لازم در مهار CYP3A4 نداشته به‌طور کلی این مهار وابسته به فورانوکومارین موجود در آب گریپ‌فروت است که به مزه (بیشترین)، درجه و میزان پالپ آب گریپ‌فروت وابسته است.

بهبود از چنین وضعیت‌های تداخلی، در گرو دوباره سنتز CYP3A4 می‌باشد و بنابراین ممکن است به آهستگی روی دهد.

## تداخلات بین داروها و ترکیبات درون‌زاد

تعدادی از داروها نیازمند کونژوگاسیون با سوبستراهای درون‌زاد همچون گلوتاتیون، گلوکورونیک اسید، یا سولفات هستند تا امکان غیر فعال‌شدنشان فراهم گردد. متعاقباً، داروهای مختلف ممکن است برای یک نوع سوبسترای درون‌زاد با هم رقابت کنند و داروهایی که سریع‌تر واکنش می‌دهند، می‌توانند به طور مؤثری سطوح سوبسترای درون‌زاد را اشباع نموده و متابولیسم داروهای آهسته‌تر را مختل کنند. اگر داروی دوم دارای یک منحنی دوز ـ پاسخ با شیب تند یا یک حاشیه باریک ایمنی باشد، ممکن است تقویت اثرات فارماکولوژیک و سمی ایجاد کند.

## بیماری‌های مؤثر بر متابولیسم دارو

بیماری‌هایی که به طور حاد یا مزمن بر ساختار یا عملکرد کبد اثر می‌گذارند، به طور مشهودی در متابولیسم کبدی تعدادی از داروها مؤثرند. چنین وضعیت‌هایی شامل هپاتیت الکلی، سیروز الکلی

فعال یا غیرفعال، هموکروماتوز، هپاتیت مزمن فعال، سیروز صفراوی و هپاتیت حاد ویروسی یا دارویی می‌باشند. بسته به شدت آنها، این وضعیت‌ها ممکن است به طور قابل توجهی آنزیم‌های متابولیزه‌کنندهٔ داروی کبدی را (مخصوصاً اکسیدازهای میکروزومی) مختل کنند و بدین وسیله مشخصاً حذف دارو را تحت تأثیر قرار دهند. برای مثال نیمه عمرهای کلردیازپوکساید و دیازپام در بیماران دچار سیروز کبدی یا هپاتیت حاد ویروسی یا به طور عمده‌ای افزایش می‌یابد که با طولانی‌شدن اثرات آنها همراه است. متعاقباً این داروها ممکن است باعث کما در بیماران شوند، به ویژه زمانی که با دوزهای معمول تجویز شوند.

تعدادی از داروها به سادگی متابولیزه می‌شوند، حتی کاهش مشخص در عملکرد کبد، به طور معناداری اثر آنها را به میزان قابل توجهی افزایش نمی‌دهد. بیماری قلبی، از طریق کاهش جریان خون کبدی، می‌تواند توزیع داروهایی را که متابولیسم آنها وابسته به جریان خون می‌باشد را مختل نماید (جدول ۷-۴). این داروها به اندازه‌ای راحت توسط کبد متابولیزه می‌شوند، که کلیرانس کبدی، اصولاً مساوی با جریان خون کبدی می‌باشد. نقص در فعالیت آنزیمی یا تشکیل آنزیمی که ناشی از مسمومیت با فلزات سنگین یا پورفیری است سبب کاهش متابولیسم کبدی می‌شود. بیماری ریوی نیز می‌تواند متابولیسم دارو را تحت تأثیر قرار دهد که به طور مثال می‌توان به اختلال در هیدرولیز پروکائین آمید و پروکائین در بیماران با اختلال مزمن تنفسی و افزایش نیمه عمر آنتی‌پیرین در بیماران مبتلا به سرطان ریه اشاره نمود. در بیماران مبتلا به سرطان ریه افزایش می‌یابد.

اگر چه اثرات اختلال در عملکرد هورمونی بر متابولیسم دارو به خوبی در مدل‌های حیوانی مشخص شده است، داده‌های مربوط در مورد انسان‌های دچار اختلالات هورمونی مبهم می‌باشند. اختلال علمکرد تیرویید با تغییر متابولیسم برخی داروها همراه است و این موضوع در مورد ترکیبات درون‌زاد هم صدق می‌کند. هیپوتیروئیدی، نیمه عمر آنتی‌پیرین، دیگوکسین، متی‌مازول و برخی بتابلوکرها را افزایش می‌دهد، در حالی که هیپرتیروییدی، دارای اثرات متضاد می‌باشد. تعداد معدودی مطالعات بالینی انجام شده در مورد بیماران دیابتی نشان‌دهنده هیچگونه اختلال مشهود در متابولیسم دارو نبوده است، اگر چه چنین اختلالی در مورد موش‌های صحرایی دیابتی ثبت شده است. اختلال عملکرد هیپوفیز، قشر آدرنال، و گنادها به طور مشخصی متابولیسم کبدی دارو را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد. برپایهٔ این یافته‌ها، می‌توان تصور کرد که چنین اختلالاتی می‌توانند به طور معنادار و قابل توجهی متابولیسم دارو در انسان را تحت تأثیر قرار دهند. اگر چه شواهد کافی از مطالعات بالینی بیماران به دست آمده است اما چنین نتایجی باید دقیق‌تر مورد بررسی قرار گیرند.

در پایان، رهاسازی واسطه‌های التهابی، سیتوکین‌ها و اکسید نیتریک که با عفونت‌های باکتریال، ویروسی، سرطان یا روندهای التهابی همراهی دارند، از عواملی هستند که با غیرفعال‌سازی P450 و افزایش تخریب آن‌ها قادر هستند تا در روند متابولیسم داروها، اختلال ایجاد نمایند.

**جدول ۷-۴ داروهایی که به سرعت متابولیزه می‌شوند و کلیرانس کبدی آنها بستگی به میزان جریان خون کبدی دارد.**

| | |
|---|---|
| آلپرنولول | لیدوکائین |
| آمی‌تریپتیلین | مپریدین |
| کلومتیازول | مورفین |
| دزیپرامین | پنتازوسین |
| ایمی‌پرامین | پروپوکسی‌فن |
| ایزونیازید | پروپرانولول |
| لابتالول | وراپامیل |

## پاسخ مطالعه مورد

استامینوفن (APAP) به‌طور نسبی یک داروی بی‌خطر است، البته در شرایطی که تحت دوز تجویز شده مصرف شود. همانگونه که در متن عنوان شد. در شرایطی که دوز نرمال مصرف شود ۹۵٪ APAP توسط آنزیم‌های فاز II به متابولیت محلول در آب، APAP گلوکورونید و APAP - سولفات که هر دو آنها از ادرار دفع می‌شود، تبدیل می‌شوند (شکل ۵-۴). پنج درصد از APAP توسط آنزیم‌های فاز I سیتوکروم p450 به فرآورده‌ای واکنش‌گر توکسیک که با GSH کونژوگه می‌شود، متابولیزه می‌شود. این فرآورده توکسیک نهایتاً از ادرار دفع و سمزدایی می‌شود. اما به هر حال بی‌خطر بودن APAPs هنگامی که با سایر داروها مصرف می‌شود مثلاً در شرایطی که با سایر داروها نظیر هیدروکدون، دولوستین و کاریزوپرودول مصرف شوند دچار تغییر می‌شود. زیرا این داروها با APAP در کنش با آنزیم‌های فاز II متابولیسم یا کوفاکتور سلولی (یعنی GSH، UDPGA و APAP) رقابت می‌کنند. بنابراین مقادیر این آنزیم‌های متابولیزه‌کننده یا کوفاکتورها کاهش‌یافته و APAP با مقادیر

بیشتری به متابولیت‌های واکنش‌گر سمی تبدیل شده لذا سبب سمیت کبدی می‌شود. علاوه بر این عفونت هپاتیت C ویروسی می‌تواند بیش از پیش بر متابولیسم دارویی توسط کبد تأثیرگذار باشد. نیمه‌عمر APAP دو ساعت بوده و در سطوح خونی درمانی و سمی به ترتیب ۱۵mcg/mL و ۳۰۰mcg/mL است (فصل ۳). با توجه به اینکه ۴۸ ساعت پس از مصرف دارو (۲۴ نیمه عمر بعد) گذشته بنابراین سطح خونی دارو فعلاً ۷۵mcg/mL است. واضح است که سطح خونی دارو به‌طور ابتدایی و اولیه بالاتر از سطح توکسیک بوده است. به طوری که عملکرد کبدی ابتدایی وی در مواجهه با اورژانس مشخص شده که وی دچار مشکل کبدی بوده است. این بیمار بایستی داروی N- استیل سیستئین (استادوت، موکومایست، فصل ۵۸) که یک آنتی‌دوت خاص APAP است، مصرف کند و همچنین به صورت وریدی، گلوکز تزریق کند تا میزان کوفاکتور UDPGA به منظور سم‌زدایی و گلوکورونیداسیون APAP تأمین شده ضمن مایع‌درمانی و سرم نیز تزریق شده تا مایع لازم جهت برون‌ده و خروج و حذف متابولیت APAP تأمین شود.

فصل



# توسعه و تنظیم داروها

## مطالعه مورد

مرد ۷۲ ساله‌ای مبتلا به سرطان متاستاتیک کولورکتال تحت تجویز داروی ضد سرطان ایرینوتکان به میزان ۱۸۰mg/m² به صورت انفوزیون قرار گرفته که بایستی هر ۲ هفته یکبار تکرار شود، که این دارو را بایستی همراه چندین داروی ضد سرطان دیگر مصرف کند. عملکرد کبد وی طبیعی و نرمال است. نمونه خونی از وی گرفته شده است. پس از اولین دوره درمان بیماری نوتروپنی و اسهال شدیدی را تجربه می‌کند. سطح پلاسمایی SN-38، متابولیت فعال ایرینوتکان، ۴ برابر بیشتر از آن چیزی بود که در سایر بیماران دیده می‌شود. مقدار ایرینوتکان به ۵۰ درصد (۹۰mg/m²) کاهش یافت و سطح پلاسمایی SN-38 کاهش یافت اما همچنان ۲ برابر سطح نرمال بود. به هر حال در دوره دوم درمان، نوتروپنی مشاهده نشد و تنها اسهال درجه ۱ مشاهده شده است. توموگرافی با کامپیوتر و تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی پاسخ نسبی دارو به تومور را نشان داد. آیا پلی‌مورفیسم UGT1A1*28 می‌تواند منجر به عوارض جانی این دارو شود.

## مقدمه

فارماکوژنومیک، علم مطالعه فاکتورهای ژنتیکی است که تفاوت پاسخ داروها را در غالب اصطلاح مدرن فارماکوژنتیک بیان می‌کند. فارماکوژنومیک سبب تشخیص مواردی می‌شود که بیش از یک واریانت ژنی ممکن است در پاسخ‌های دارویی نقش داشته باشد. این مطالعات به‌طور اولیه با مشاهده تداخلات و عوارض دارویی در افراد خاصی که دارای واریانت‌های ژنتیکی خاص در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو بودند، گزارش شد. به عنوان یک زمینه علمی، علم فارماکوژنومیک از هنگامی که توالی ژنوم انسان شناسایی و توالی‌یابی شد، توسعه بیشتری پیدا کرد. در دهه اخیر یک مطالعات genome wide association (GWA) که در آن صدهاهزار واریانت ژنتیکی و در سطح ژن جهت بررسی پاسخ‌های دارویی بررسی می‌شود، سبب کشف بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های مسئول پاسخ و عوارض دارویی شد. علاوه بر پلی‌مورفیسم در ژن هایی که آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو را کد می‌کنند، امروزه پلی‌مورفیسم‌هایی شناخته شده‌اند که ترانسپورترها، آنتی‌ژن‌های لکوسیت‌های انسانی (HLA)، سایتوکاین‌ها و چندین نوع پروتئین دیگر را شناسایی نموده‌اند که تنوع آنها سبب تفاوت در پاسخ‌های درمانی و عوارض داروها خواهد شد. علاوه بر مطالعات جدید که صورت پذیرفت در دهه گذشته یک "ژنتیک پزشکی" که "پزشکی مبتنی بر ویژگی‌های فردی" نیز نامگذاری می‌شود، نیز صورت می‌پذیرفت که در آن اطلاعات ژنتیکی راهنمایی بود جهت انتخاب دوز دارو برای افراد بیمار در پروسه‌های بالینی. کنسرسیوم بکارگیری فارماکوژنتیک بالینی (CPIC[1]) مجموعه‌ای از کتابچه‌های راهنما را چاپ نموده است که در آن جهت انتخاب داروها و دوز آنها راهنمایی‌هایی داشته است. این اطلاعات بسیار ارزشمند توسط پزشکان در جهت تجویز دارو به منظور تأثیرگذاری هرچه بیشتر درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. در این فصل ما با مطالعه مورد بحث را آغاز نموده و سپس واریانت‌های ژنتیکی که پاسخ‌های دارویی را

1- Clinical pharmacogenetic implementation consortium

جدول خلاصه (Glossary)

| واژه | تعریف |
|---|---|
| آلل | یک یا دو یا بیشتر از شکل‌های جایگزین برای یک ژن که توسط موتاسیون‌های متفاوت در همان لوکوس ژنتیکی افزایش می‌یابد. برای مثال CYP2D6*3 مهمترین آلل آنزیم متابولیزه‌کننده داروی CYP2D6 است. |
| فرکانس آلل | بخش یا درصدی از زمانی که یک آلل خاص در نسبتی از تمام آلل‌های محتمل مشاهده می‌شود که می‌تواند در یک جایگاه خاص در یک کروموزوم خاص دیده شود. |
| کدینگ پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد | جفت بازهایی که جایگزین همدیگر در ناحیه کدینگ می‌شوند. |
| تعداد کپی‌های واریانت‌ها | بخشی از DNA که در آن تعداد متغیرهای از همان بخش یافت می‌شود. |
| هاپلوتیپ | یک سری از آلل‌هایی که در یک لولوس مرتبط درکروموزوم یافت می‌شوند. |
| تعادل‌های دی‌واینبرگ | اصلی که بیان می‌کند فرکانس (فراوانی) آلل از نسلی به نسل بعد، در غیاب تأثیرات تغییردهنده، ثابت می‌ماند. |
| حذف / اضافه | حذف و اضافه جفت بازها در نواحی کدینگ و غیرکدینگ یافت می‌شود. |
| ارتباط عدم تعادل | ارتباط غیرتصادفی آلل‌ها در تعدادلوکوس‌های ۲ یا بیشتر که ازکروموزوم‌های منفرد غیرهمسان وجود دارد. |
| پلی‌مورفیسم ناحیه غیرکدشونده | پلی‌مورفیسم‌هایی که در ´۳ و ´۵ انتهایی ناحیه غیرترجمه‌شونده، ناحیه اینترونی و ناحیه بین ژنی یافت می‌شود. |
| SNPهای غیرهم‌معنی | تغییرات بازهای یونی در ناحیه کدشونده که سبب تغییر آمینواسیدها می‌شود. |
| پلی‌مورفیسم یا واریانت | هرگونه تنوع ژنتیکی که در توالی DNA رخ دهد. این واژه می‌تواند با تغییرات زیاد بیان شود. |
| PM، IM، EM و UM | فنوتیپ‌ها، ضعیف، متوسط، کامل (گسترده) و بسیار سریع متابولیزه کننده |
| SNPs | پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد: جایگزینی جفت بازها که در ژنوم رخ می‌دهد |
| SNPsهای هم‌معنی | تغییرات جایگزینی جفت بازها که سبب تغییر یک آمینواسید نمی‌شود. |

تعیین می‌کند را تشریح خواهیم کرد. CPIC و برخی از توصیه‌های آن نیز جهت تعیین روند بهتر درمانی نیز در بخشی از این قسمت آورده شده است.

توضیحات این فصل در مورد توالی واریانت‌های DNA شامل توضیح تعدادی از اصطلاحات، طبیعت این واریانت‌های ژنتیکی و همچنین جایگاه آنها در ژنوم و نقش آنها می‌باشد. مجموعه و خلاصه‌ای از رایج‌ترین اصطلاحات در جدول خلاصه‌ها آورده شده است. برخی از واریانت‌های مهم و رایج در متن و در ادامه آورده شده است.

## ■ واریانت‌های ژنتیکی در آنزیم‌ها

### آنزیم‌های فاز I

همانطور که در فصل ۴ توضیح داده شد واکنش‌های بیوترانسفورماسیون توسط آنزیم‌های p450 و آنزیم‌های فاز I سبب تغییر گروه‌های عملکرد (-OH-SH و $-NH_2$، $-OCH_3$) در ترکیبات اگزوژن و اندوژن می‌شود که سبب تغییرات فعالیت بیولوژیکی این ترکیبات می‌شود. آنزیم‌های فاز I در بیوترانسفورماسیون بیش از ۷۵٪ داروهای مورد تجویز دخالت دارند. بنابراین پلی‌مورفیسم در این آنزیم‌ها سبب تغییرات سطح خونی و نهایتاً پاسخ دارویی به آنها می‌شود. پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو در زمینه علم فارماکوژنومیک از شاخص‌های غالب بوده است برای چندین سال و تا مدت‌ها فنوتیپ‌های متابولیکی نظیر متابولیزه‌کننده‌های گسترده یا قدرتمند (EM[1]) میزان متابولیسم دارویی در یک فرد را نشان می‌داد که بیانگر اثرات ژنتیکی متابولیسم داروها بود. پس از اینکه اطلاعات ژنوتیپی در اختیار قرار گرفت. یک اصطلاح جدید جهت شناسایی میزان متابولیسم در افراد ارائه شد که دیپلوتیپ که حاوی یک آلل پدری و یک آلل مادری (با بکارگیری*) بکار رفت. هر آلل ستاره (*) با یک تنوع در توالی در لوکوس ژنی، برای مثال پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد (SNP[2])، مشخص می‌شود و

1- Extended Metabolizer
2- single nucleotid polymorphism

ممکن است از نظر فعالیت عملکرد نمره‌دهی شود برای مثال صفر برای آلل غیرعملکردی، ۰/۵ برای عملکرد کاهش یافته و ۱ برای آللی که عملکرد آن کامل است. برخی ژن‌ها نظیر *CYP2D6* می‌توانند شاخصی از حذف کامل ژن برای مثال *CYP2D6*5* و یا دوبرابر شدن با کپی‌برداری از آن باشد برای مثال *2XN* و *1XN*. در حالی که N تعداد کپی است.

درصورتی که بیش از یک کپی از ژن مورد نظر ردیابی شود آنگاه نمره فعالیت در تعداد کپی‌های مشاهده شده ضرب خواهد شد. فعالیت آنزیمی به‌طور کلی به صورت ژن غالب است. برای مثال در صورتی که یک فرد حامل یک آلل عملکردی نرمال باشد و حامل یک آلل غیرعملکردی باشد وی یک فعالیت متابولیکی متوسط داشته و به عنوان متابولیزه‌کننده با فعالیت متوسط (IM[1]) شناخته می‌شود. مجموعه فعالیت آلل‌ها و نمره‌دهی آنها از صفر یا ۳ یا بیشتر است (۰ یا ۳ ≤) و غالب فنوتیپ را براساس PM=0 (متابولیزه‌کننده ضعیف[2])، IM=۰/۵، EM=۱-۲ و ۲ یا بیشتر UM=≥۲ (متابولیزه‌کننده بسیار سریع[3]) طبقه‌بندی می‌کنند.

## CYP2D6

همانطور که در فصل ۴ توضیح داده شد سیتوکروم p450 2D6 در متابولیسم یک‌چهارم تمام داروها نظیر آنهایی که ترکیبات پایه مسدودکننده‌های $\beta$ ضدافسردگی‌ها، ضد سایکوزها و ضددردهای اوپیوئیدی هستند دخالت دارد. در میان آنزیم‌های CYP، CYP2D6 تنوع‌پذیری بالایی در قابلیت متابولیسمی هم در بین جمعیت‌ها و هم در خود جمعیت‌ها دارد. نظیر سایر پلی‌مورفیسم‌ها ۴ فنوتیپ متابولیکی که از لحاظ بالینی کشف شده است، PMs، IMs، EMs و UMs که غالباً جهت پیش‌بینی عوارض و پاسخ‌های درمانی به دنبال تجویز داروهایی می‌شود که ماده اولیه CYP2D6 هستند.

ژن‌هایی که CYP2D6 هستند به شدت مستعد پلی‌مورفیسم با بیش از ۱۰۰ آلل تعریف شده هستند (www.cypalleles.ki.se/cy2ed6.htm). اما به هر حال بیش از ۹۵٪ فنوتیپ‌ها تنها ۹ آلل را دارا می‌باشد که این آلل‌ها شامل *CYP2D6* 3*، 4*، 5* و 6* که غیرعملکردی بوده و آلل‌های 10*، 11* و 41* که عملکرد کاهش یافته‌ای دارند و آلل 1* و 2* که عملکرد کاملی دارد و مثل تمام پلی‌مورفیسم‌ها، فراوانی آلل‌ها در جمعیت‌ها متفاوت است (جدول ۱-۵). برخی از واریانت‌های ژنتیکی در بین جمعیت‌ها مشترک بوده که فرکانس آلل‌ها بسیار شبیه به هم بوده و در حالی که برخی دیگر بسیار خاص می‌باشند. برای مثال آلل غیرعملکردی CYP2D6*4 که بسیار رایج است در تقریباً ۲۰٪ افراد اروپایی و تقریباً کمتر از ۱٪ آسیایی‌ها دیده می‌شود (جدول ۱-۵). براساس اصل هاردی - واینبرگ (خلاصه را ببینید) درصد اروپایی‌هایی که آلل CYP2D6*4 هوموزیگوت را دارند برای مثال آنهایی که آلل 4* را در کروموزوم‌های پدری و مادری (هر دو) دارند بایستی ۳۲٪ باشد، که این پدیده کاهش تعداد PMs (که دو آلل غیرعملکردی دارند برای مثال هوموزیگوت 6* و 5* و 4* و 3* و هر ترکیب آلل‌های غیرعملکردی نظیر 5*/4*) را که در آسیا دیده می‌شود (کمتر از یک درصد) در مقایسه با جمعیت اروپایی‌ها (۱۰-۵ درصد) نشان می‌دهد (جدول ۲-۵). در مقابل حذف ژن 5* در فراوانی مشابهی (۳ تا ۵ درصد) در میان جمعیت اروپایی، آسیایی و آفریقایی دیده می‌شود که نشان‌دهنده این واقعیت است که این موتاسیون بیش از جداشدن این ۳ قاره بیش از ۱۰۰ هزارسال پیش رخ داده است. از لحاظ بالینی اگرچه که برخی از جایگاه‌های ژنتیکی برای افراد متفاوت است اما اینکه این تفاوت را جهت مشخص کردن نوع درمان در جمعیت‌ها ارزیابی شود بسیار با اهمیت است. البته واریانت کشف شده غیررایج در این آزمایشات تجاری قرار نمی‌گیرند و بنابراین پلی‌مورفیسم‌های نادر که ممکن است عملکرد را نیز تغییر دهند تشخیص داده نشده و از دست می‌روند.

**مثال:** کدئین یک مشتق فنانترنی و پیش‌دارویی اوپیوئیدی ضد درد بوده که در کنترل دردهای متوسط تا ملایم کاربرد دارد. (فصل ۳۱ را ببینید). کدئین، همچون متابولیت فعال خود یعنی مورفین به گیرنده $\mu$ اوپیوئیدی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) متصل می‌شود. مورفین ۲۰۰ برابر قوی‌تر از کدئین است. تبدیل‌شدن کدئین به مورفین در بدن جهت القاء اثرات ضد دردی آن ضروری است. آنزیم مسئول D- متیلاسیون تبدیل کدئین به مورفین CYP2D6 است. بیمارانی که فعالیت CYP2D6 آنها طبیعی است (برای مثال EMs) مقادیر کافی از کدئین را به مورفین تبدیل می‌کنند (۵ تا ۱۰ درصد دوز تجویز شده) و اثر کافی را ایجاد می‌کنند. PMs و IMs به احتمال زیاد اثرات ضد دردی کدئین را تجربه نمی‌کنند در حالی که UMs در معرض خطرات بیشتری از عوارض جانبی این دارو یعنی خواب‌آلودگی و سرکوب تنفسی قرار دارند که به علت افزایش مقادیر و غلظت مورفین است. ولی نکته جالب این است که عوارض جانبی

---

1- intermediate metabolizer
2- poor metabolizer
3- ultra rapid metabolizer

جدول ۱-۵ آلل‌های اصلی و فرکانس (فراوانی) آن‌ها در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی و اروپایی

| Gene | Allele(s) | dbSNP[1] Number | Amino Acid | Function | Activity | Fraction in African Populations | Fraction in Asian Populations | Fraction in European Populations |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CYP2D6 | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | — | Normal | 1.0 | 0.39 | 0.34 | 0.52 |
| | *1xN | Gene duplication or multiplication | Increased expression | Increased | 1.0 × N | 0.014 | 0.0031 | 0.0077 |
| | *2 | rs16947, rs1135840 | R296C, S486T | Normal | 1.0 | 0.20 | 0.12 | 0.27 |
| | *2xN | Duplication or multiplication | Increased expression | Increased | 1.0 × N | 0.015 | 0.0042 | 0.013 |
| | *3 | rs35742686 | Frameshift | None | 0.0 | 0.00030 | 0.00 | 0.013 |
| | *4 | rs1065852, rs3892097 | P34S, Splicing defect | None | 0.0 | 0.033 | 0.0045 | 0.18 |
| | *5 | — | No enzyme | None | 0.0 | 0.060 | 0.058 | 0.028 |
| | *6 | rs5030655 | Frameshift | None | 0.0 | 0.00 | 0.0002 | 0.0091 |
| | *10 | rs1065852, rs1135840 | P34S, S486T | Decreased | 0.5 | 0.067 | 0.42 | 0.028 |
| | *17 | rs28371706, rs16947, rs1135840 | T107I, R296C, S486T | Decreased | 0.5 | 0.19 | 0.0002 | 0.0027 |
| | *41 | rs16947, rs1135840, rs28371725 | R296C, S486T, Splicing defect | Decreased | 0.5 | 0.10 | 0.022 | 0.092 |
| CYP2C19 | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | — | Normal | — | 0.68 | 0.60 | 0.63 |
| | *2 | rs4244285 | Splicing defect | None | — | 0.15 | 0.29 | 0.15 |
| | *3 | rs4986893 | W212X | None | — | 0.0052 | 0.089 | 0.0042 |
| | *17 | rs12248560 | Increased expression | Increased | — | 0.16 | 0.027 | 0.21 |
| DPYD | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | — | Normal | — | | | |
| | *2A | rs3918290 | Splicing defect | None | — | 0.00 | 0.0015 | 0.0086 |
| | *13 | rs55886062 | I560S | None | — | n/a | 0.00 | 0.0010 |
| | — | rs67376798 | D949V | None | — | n/a | n/a | 0.011 |
| UGT1A1 | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | - | Normal | — | | | |
| | *28 | rs8175347 | Reduced expression | Decreased | — | 0.43 | 0.16 | 0.39 |
| TPMT | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | - | Normal | — | 0.94 | 0.98 | 0.95 |
| | *2 | rs1800462 | A80P | None | — | 0.00087 | 0.00 | 0.0019 |
| | *3A | rs1800460, rs1142345 | A154T, Y240C | None | — | 0.002 | 0.00012 | 0.035 |
| | *3B | rs1800460 | A154T | None | — | 0.00 | 0.00 | 0.00046 |
| | *3C | rs1142345 | Y240C | None | — | 0.048 | 0.016 | 0.0042 |
| | *4-*26 | Various | Various | Decreased | — | Various | Various | Various |

(continued)

جدول ۱–۵ آلل‌های اصلی و فرکانس (فراوانی) آن‌ها در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی و اروپایی (ادامه)

| Gene | Allele(s) | dbSNP[1] Number | Amino Acid | Function | Activity | Fraction in African Populations | Fraction in Asian Populations | Fraction in European Populations |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| G6PD | | | | | | | | |
| | B | Reference | — | Normal | IV | — | — | — |
| | A | rs1050829 | N126D | Normal | IV | — | — | — |
| | A- (rs1050829, rs1050828)<br>A- (rs1050829, rs137852328)<br>A- (rs1050829, rs76723693) | | (N126D, V68M)<br>(N126D, R227L)<br>(N126D, L323P) | Decreased (5–10%) | III | 0.00–0.30 | n/a | n/a |
| | Mediterranean (rs5030868) | | S188P | Decreased (<1%) | II | | | |
| | Canton (rs72554665), Kaiping | | R459L /R463H | Decreased | II | | | |
| | | | | | | n/a | 0.00–0.31 | n/a |
| | Mahidol | | G163S | Decreased (5–32%) | III | | | |
| | Chinese-5, Gaohe | | L342F H32R | Decreased | III | | | |
| SLCO1B1 | | | | | | | | |
| | *1A | Reference | — | Normal | — | 0.17 | 0.27 | 0.50 |
| | *1B | rs2306283 | N130D | Normal | — | 0.78 | 0.60 | 0.22 |
| | *5 | rs4149056 | V174A | Decreased | — | 0.00 | 0.00 | 0.01 |
| | *15, *16, *17 | rs4149056, others | V174A others | Decreased | — | 0.03 | 0.13 | 0.14 |
| HLA-B | | | | | | | | |
| | *57:01 | — | — | "Positive" | — | 0.010 | 0.016 | 0.068 |
| IFNL3 | | | | | | | | |
| | – | Reference | — | Unfavorable | — | — | — | — |
| | – | rs12979860 | — | Favorable | — | 0.39 | 0.87 | 0.63 |
| CYP2C9 | | | | | | | | |
| | *1 | Reference | — | Normal | — | | | |
| | *2 | rs1799853 | R144C | Decreased | — | 0.03 | 0.00 | 0.13 |
| | *3 | rs1057910 | I359L | Decreased | — | 0.02 | 0.04 | 0.07 |
| VKORC1 | | | | | | | | |
| | - 1639G | Reference | — | Normal | — | | | |
| | - 1639A | rs9923231 | Reduced expression | Decreased | — | 0.11 | 0.91 | 0.39 |

پایگاه اطلاعاتی پلی‌مورفیسم نوکلئوتید منفرد یک پایگاه اطلاعاتی آنلاین است که توسط مرکز ملی اطلاعات بیوتکنولوژی NCBI بنیان‌گذاری شده است.

گوارشی نظیر یبوست در افراد PMs افزایش می‌یابد در حالی که عوارض جانبی مغزی نظیر خواب‌آلودگی و سرگیجه در میان افراد PMs و EMs تفاوتی نمی‌کند. ویژگی‌های ضد سرفه ناشی از کدئین توسط CYP2D6 تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. براساس کتابچه راهنمای CPIC دوزهای استاندارد آغاز شده در EMs و IMs بایستی به شدت تحت پایش قرار گیرد و CPIC مصرف یک داروی جایگزین را در افراد PMs و UMs توصیه می‌کند (جدول ۲–۵ را ببینید).

## CYP2C19

سیتوکروم CYP2C19 P450 به‌طور خاصی سبب متابولیزه کردن داروهای اسیدی نظیر مهارکننده‌های پمپ پروتون، ضد

افسردگی‌ها، ضد تشنج‌ها و داروهای ضد انعقاد می‌شود (فصل ۴ را ببینید). چهار فنوتیپ بالینی شناخته شده برای فعالیت CYP2C19 (EM,UM,PM,IM) با بیومارکرهای ژنتیکی که برای استراتژی دوزبندی درمانی در افراد لازم است. مرتبط است. ژنی که CYP2C19 را کد می‌کند به شدت پلی‌مورفیک است که ۳۰ آلل برای آن تعریف شده است. (www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm) که ۴ آلل آن بیشترین تعداد تنوع فنوتیپی را دارد. برای مثال آلل CYP2C19، ‎*2‎ و ‎*3‎ غیرعملکردی و بدون عملکرد هستند. آلل ‎*1‎ عملکرد کامل داشته و CYP2C19*11 عملکرد افزایش یافته‌ای دارد. محدوده فنوتیپی که از PMs تشکیل شده دو آلل ناقص دارد. برای مثال ‎*2/*3‎، ‎2.*2‎ و یا ‎3*/3*‎ و فنوتیپ UMs بیان کبدی زیادی از پروتئین CYP2C19 دارد که به واسطه آلل ‎11*/1*‎ یا ‎17*/17*‎ است (جدول ۲–۵ را ببینید). یک نکته این است که آلل ‎17*‎ ویژگی افزایش فعالیت یافته دارد و به‌طور کامل قادر به جبران فعالیت آلل‌های غیرعملکردی نبوده و لذا حضور آلل ‎17*‎ در ترکیب با آلل غیرعملکردی ممکن است فنوتیپ IM را ایجاد کند (جدول ۲–۵ را ببینید). فنوتیپ PM در آسیا بسیار رایج‌تر (تقریباً ۱۶ درصد) از اروپا و آفریقا است (۲ تا ۵ درصد) که می‌شود انتظار داشت که احتمالاً این پدیده کاملاً وراثتی است. برای مثال اغلب آلل‌های غیرعملکردی برای مثال CYP2C19*2 غالباً از لحاظ فراوانی در آسیایی‌ها ۲ برابر (۳۰ درصد) بیش از آن چیزی که در اروپایی‌ها است (۱۵ درصد) است در حالی که آلل عملکردی ‎11*‎ به ندرت در آسیایی‌ها (کمتر از ۳ درصد) دیده می‌شوند و در اروپایی‌ها و آفریقایی‌ها (۱۶ تا ۲۱ درصد) است (جدول ۱–۵ را ببینید).

**مثال:** کلوپیدوگرول یک ضد انعقاد تینوپیریدینی و پیش‌دارویی است که جهت پیشگیری از رخدادهای آتروترومبوتیک تجویز می‌شود. متابولیت فعال آن تجمع پلاکتی ناشی از آدنوزین تری‌فسفات را مهار می‌کند (فصل ۳۴ را ببینید). کلوپیدوگرل در بدن از طریق دو مکانیسم اصلی متابولیزه می‌شود که شامل تقریباً ۸۵ درصد آن از طریق هیدرولیز کبدی به سرعت و توسط استراز کبدی به مشتقات کربوکسیلیک اسید غیرفعال متابولیزه می‌شود. در حالیکه ۱۵ درصد باقیمانده از طریق دو واکنش زنجیره‌ای وابسته به CYP (به‌طور ویژه CYP2C19) به متابولیت‌های تیول مسئول عملکرد ضد انعقادی دارو متابولیزه می‌شود.

پلی‌مورفیسم ژنتیکی در CYP2C19 که موجب کاهش متابولیت‌های فعال و کاهش اثرات ضد انعقادی دارو می‌شود، ناشی از وجود واریانت‌های ژنی است. حاملینی که دارای آلل CYP2C19*2 هستند هنگام مصرف کلوپیدوگرل در معرض افزایش خطر عوارض قلبی و عروقی قرار دارد به ویژه سندرم حاد کرونری هستند. نسبت خطر[1] (HR)، ۱/۷۶ برابر برای ژنوتیپ ‎2/*2*‎ و ۱/۵۵ برابر برای هتروزیگوت‌های ‎2*‎ در مقایسه با افراد غیرحامل می‌باشد. خطر ناشی از ترومبوز ناشی از استنت از این هم بیشتر بوده و HR برابر ۳/۹۷ برای ‎2/*2*‎ و ۱/۵۵ برای هتروزیگوت ‎2*‎ در مقایسه با افراد غیرحامل است. اما به هر حال برای سایر کاربردها نظیر فیبریلاسیون قلبی و سکته اثرات آلل CYP2C19*9 بسیار کم تأثیرتر است. بنابراین توصیه‌های دوزبندی که در حال حاضر وجود دارد و توسط CPIC اعلام می‌شود برای شرایط سندرم حاد کرونری است به ویژه در متابولیزه‌کننده‌های EM، UM و CPIC برای افراد PMs و IMs داروهای دیگری نظیر پراسوگرل و تیکاگرلور توصیه می‌کند.

## دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD)

دی هیدروپیریمیدین دهیدروژناز (DPD توسط ژن DPYD کد می‌شود) اولین و مهم‌ترین و مرحله محدودکننده سرعت در کاتابولیسم پیریمیدین‌ها است. این آنزیم اصلی‌ترین راه حذف داروهای کموتراپی فلوروپیریمیدینی است (فصل ۵۴ را ببینید). تنوع‌های بین گروهی و درون گروهی بسیار زیادی در فعالیت آنزیم PPD وجود دارد. بسیاری از آلل‌هایی که در DPYD شناسایی شده‌اند و علاوه بر این بسیاری از آنها نیز نادر بوده و شناسایی آن مشکل بوده و یا اینکه تأثیر کمی در فعالیت DPYD داشته‌اند. سه آلل غیرعملکردی شناسایی شدند که شامل DPYD*2A,*13 و B67376798 می‌باشند. هر سه این واریانت‌ها نادر می‌باشند اما ‎2A*‎ بیشترین آللی است که مشاهده می‌شود. و اغلب تنها آللی است که در ژنوتیپ پلاتفورم‌های تجاری تست می‌شود (سایت‌های زیر را ببینید:

natinal institue of health genetic testing registry

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/condition/C2720806/or

http://www.nchi.nlm.nih.gov/gtr/conditions/CN077983/

فرکانس آلل ‎2A*‎ از محدوده ۰/۰۰۵ در اروپایی‌ها، آفریقایی‌ها و جمعیت آسیایی تا ۳/۵٪ در سوئدی‌ها متغیر است (جدول ۱–۵ را ببینید).

**مثال:** سه داروی فلوروپیریمیدینی به صورت بالینی مصرف می‌شود که به نام‌های ۵- فلورواوارسیل (5-FU)، کاپسیتابین و تگافورد، که تنها در اروپا به تأیید رسیده است، نام دارد. 5-FU از

1- ratio hazard

جدول ۲-۵ آلل‌های اصلی و فرکانس (فراوانی) آن‌ها در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی و اروپایی (ادامه)

| ژن | دارو | دیپلوتیپ[1] | فنوتیپ احتمالی (نمره فعالیت) | توصیه تنظیم دوز (دوزبندی) | منبع توصیه |
|---|---|---|---|---|---|
| CYP2D6 | | | | | |
| | کدئین | *1/*1xN, *1/*2xN | UM(>2.0) | • ضددردهای جایگزین مورفین یا غیراوپیوئیدها؛ افزایش تشکیل مورفین پس از تجویز کدئین خطر سمیت را افزایش می‌دهد | CPIC[2] |
| | | *1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*41, *2/*5 | EM(1.0-2.0) | • دوز آغازگر استاندارد | |
| | | *4/*10, *5/*41 | IM(0.5) | • دوز آغازگر استاندارد؛ به دلیل عدم تولید مورفین میزان پاسخ پایش شود. ضددردهای جایگزین مثل مورفین و غیراوپیوئیدها جایگزین شود. | |
| | | *3/*4, *4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6 | PM(0.0) | • ضد دردهای جایگزین مثل مورفین یا غیراوپیوئیدها؛ تولید مورفین پس از تجویز کدئین به شدت کاهش یافته لذا ضددردی ایجاد نمی‌شود. به دلیل بروز عوارض جانبی از مصرف دوزهای بالا اجتناب شود. | |
| CYP2C19 | | | | | |
| | کلوپیدوگرل | *1/017, *17/*17 (UM), and *1/*1 (EM) | UM, EM | • دوز استاندارد | CPIC |
| | | *1/*2, *1/*3, *2/*17 | IM | • ضدانعقادهای جایگزین برای مثال پراسوگرل یا تیکاگرولر استفاده شود. | |
| | | *2/*2, *2/*3, *3/*3 | PM | • ضدانعقادهای جایگزین برای مثال پراسوگرل یا تیکاگرولر استفاده شود. | |
| DPYD | | | | | |
| | فلوپیریمیدین | *1/*1 | طبیعی | • دوز آغازگر | CPIC |
| | | *1/*2A, *1/*13, *1/rs67676798 | فعالیت کاهش‌یافته | • دوز آغازگر به ۵۰٪ کاهش یافته و برمبنای میزان سمیت یا فارماکوکینتیک تیتر شود | |
| | | *2A/*2A, *2A/*13, *13/*13, rs7376798/rs67376798 | نقص کامل | • از ضد سرطان‌های غیر فلوروپیریمیدینی متفاوت است | |
| UGT1A1 | | | | | |
| | ایرینوتکان | *1/*1, *1/*28 | طبیعی | • با دوز استاندارد آغازی شروع شود | |

جدول ۲-۵ آلل‌های اصلی و فرکانس (فراوانی) آن‌ها در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی و اروپایی (ادامه)

| ژن | دارو | دیپلوتیپ[1] | فنوتیپ احتمالی (نمره فعالیت) | توصیه تنظیم دوز (دوزبندی) | منبع توصیه |
|---|---|---|---|---|---|
| | | *28/*28 | کاهش یافته | • دوز آغازگر را حداقل با یک سطح کاهش داده | برچسب دارو |
| | | | | • در دوزهای ۲۵۰ میلی‌گرم در $m^2$: دوز آغازگر را ۳۰٪ کاهش دهد در دوز برابر ۲۵۰ میلی‌گرم در $m^2$ نیاز به تعدیل دوز نداریم | |
| TPMT | | | | | |
| | تیوپورین | *1/*1 | طبیعی، فعالیت زیاد | • دوز استاندارد آغازگر | CPIC |
| | | *1/*2, *1/*3A, *1/*3B, *1/*3C, *1/*4 | فعالیت متوسط | • با ۳۰ تا ۷۰ درصد دوز هدف آغاز نموده هر ۲ تا ۴ هفته با پایش دقیق بالینی سلول‌های سفید خونی و تست کبدی بررسی شود | |
| | | *3A/*3A, *2/*3A, *3C/*3A, *3C/*4, *3C/*2, *3/A/*4 | فعالیت کم | • بیماری‌های بدخیم: کاهش عمده تیوپورین و کاهش ۱۰ برابر و مصرف ۳ بار در هفته به جای هر روز | |
| | | | | • شرایط غیرطبیعی: داروهای غیرتیوپورینی سرکوب‌گر ایمنی | |
| G6PDX-linked trait | | پیش‌بینی ژنوتیپ به فنوتیپ در مردان و خانم‌های هوموزیگوت محدود شده است. | | | |
| | راسبوریکاز | B, A | طبیعی | • دوز استاندارد | برچسب دارو |
| | | A | نقص خفیف | • داروهای جایگزین: راسبوریکاز در بیماران با نقص G6PD ممنوع است. | |
| | | مدیترانه‌ای، کانتون | نقص شدید | • داروهای جایگزین: راسبوریکاز در بیماران با نقص G6PD ممنوع است. | |
| SLCO1B1 | | | | | |
| | سیمواستاتین ۴۰mg | *1/*1 | فعالیت طبیعی | • دوز آغازگر | CPIC |
| | | *1/*5, *1/[*15,*16, or *17] | فعالیت متوسط | • دوز پایین و پایش CK یا استاتین جایگزین مدنظر باشد. | |
| | | *5/*5, *5/[*15, *16, or *17], [*15, *16, or *17]/[*15*16,or*17] | فعالیت کم | • دوز پایین و پایش CK یا استاتین جایگزین مدنظر باشد. | |
| HLA | | | | | |
| | آباکاویر | *Other/*Other | منفی | • دوز پایین | CPIC |

جدول ۲-۵ آلل‌های اصلی و فرکانس (فراوانی) آن‌ها در جمعیت‌های آسیایی، آفریقایی و اروپایی (ادامه)

| ژن | دارو | دیپلوتیپ[1] | فنوتیپ احتمالی (نمره فعالیت) | توصیه تنظیم دوز (دوزبندی) | منبع توصیه |
|---|---|---|---|---|---|
| IFNL3 | | | | | |
| | | *Other/*57:01, *57:01/*57:01 | مثبت | • داروی دیگر تجویز شود | |
| | PEG-IFN-α/ RBV | rs12979860/rs12979860 | مطلوب | • میزان درمان پیش از آغاز درمان مدنظر باشد > ۷۰٪ شانس SVR را پس از ۴۸ هفته دارد. | |
| | | Reference/rs12979860 | غیرمطلوب | • میزان درمان پیش از آغاز درمان مدنظر باشد > ۳۰٪ شانس SVR را پس از ۴۸ هفته دارد. | |
| | PEG-IFN-α/ + RBV مهارکننده‌های پروتئاز | rs12979860/rs12979860 | مطلوب | • رژیم توصیه شده شانس ۹۰ درصدی برای SVR پس از ۲۴ تا ۴۸ هفته پس از درمان و با شانس ۸۰ تا ۹۰ درصدی برای کوتاه شدن طول دوره درمان | |
| | | Reference/reference or reference/rs12979860 | غیرمطلوب | • رژیم توصیه شده شانس ۶۰ درصدی برای SVR پس از ۲۴ تا ۴۸ هفته پس از درمان و با شانس ۵۰ درصدی برای کوتاه شدن طول دوره درمان | |
| CYP2C9, VKORC1 | | | | | |
| | وارفارین | *1/*1, *1/*2, *2/*2, *2/*3, *1/*3, *3/*3, -1639GG, -1639GA, -1639AA | متنوع | • الگوریتم دوز معتبر برمبنای سایت www.warfarindosing.org داده شود در برابر نسبت نرمال شده بین‌المللی ۳-۲ از جعبه دستورات دارو استفاده شود. | |

۱. دیپلوتیپ نشان داده شده دو عضو جفت‌کروموزوم برای مثال 1/*1* است که نشان می‌دهد هر دوکروموزوم حاوی آلل 1* برای آن ژن است در حالی که 1/*11* نشان‌دهنده یک آلل هتروزیگوت با آلل 1* و 11* است.

۲. CPIC= کنسرسیوم کاربرد بالینی فارماکوژنومیک است. توصیه خاص برای تمام داروها به صورت آنلاین در سایت www.pharmakborg/page/cpic موجود است.

۳. DPWG= گروه فارماکوژنومیک Dutch است. توصیه خاص برای تمام داروها به صورت آنلاین در سایت www.pharmakborg/page/dpwg موجود است.

۴. SVR= پاسخ ویروسی پایدار

۵. IWPG= کنسرسیوم بین‌المللی فارماکوژنتیک وارفارین. عوامل جایگزین بایستی به دقت برمبنای ویژگی‌های بیمار انتخاب شوند.

لحاظ فارماکولوژیکی ترکیب فعال هر سه دارو بود و همه آنها در درمان تومورهای سفت نظیر کولورکتال و سرطان سینه کاربرد دارد (فصل ۵۴ را ببینید). 5-FU بایستی به‌صورت وریدی تجویز شود درحالی‌که کاپسیتابین و تگافورد به‌صورت خوراکی مصرف شده و در بدن به متابولیت فعال 5-FU تبدیل می‌شوند. تنها ۱ تا ۳ درصد دوز تجویز شده پیش‌دارو به متابولیت سیتوتوکسیک،

بـرای مـثال ۵- فـلورویوریدن ´۵- مـونوفسفات (5-FUMP) تبدیل می‌شود که به‌سرعت سلول‌های سرطانی را هدف قرار داده و سنتز DNA را مهار می‌کند. اغلب دوز تجویزشده (بیش‌از ۸۰٪) ازطریق DPD بـه پـیریمیدین کـاتابولیزه شـده و در ادرار دفـع می‌شود. کـمبود یـا نـقص DPD مـی‌توانـد بـه‌طور مـعنی‌داری کلیرانس 5-FU را کاهش داده و نیمه‌عمر متابولیت‌های سمی آن یعنی F-UMP و F-dUMP را افزایش داده و خطر سمیت وابسته به دوز فلوروپیریمیدین‌ها برای مـثال سـرکوب مـغز اسـتخوان، موکوزیت، نوروتوکسیتی، سندرم دست‌وپـا و اسـهال را افـزایش دهد. توصیه‌های CPIC برای درمان در جدول ۲–۵ نشان داده شده است.

## آنزیم‌های فاز II

هـمان‌طور کـه در فـصل ۴ تـوضیح داده شـد واکـنش‌های بیوترانسفورماسیون آنزیم‌های فاز II به‌طور تیپیک مولکول‌های آنـدوژن را کـونژوگه مـی‌کنند بـرای مـثال سـولفوریک اسـید، گلوکورونیک اسید و استیک اسید کـه مـوجب کـونژوگه شـدن ترکیبات مختلفی شـده و مـوجب دفـع آنـها از بـدن مـی‌شوند. درنتیجه پلی‌مورفیسم در آنزیم‌های فاز II ممکن است حذف دارو را کاهش داده و خطر بروز سمیت را افزایش دهد. در این بخش ما مثال‌های کلیدی از پلی‌مورفیسم آنزیم‌های فاز II و پیامدهای فارماکولوژیکی ناشی از آن را در تجویز داروی ذکر شده را عنوان خواهیم نمود.

### یوریدین ´۵- دی‌فسفو گلوکورنیل ترانسفراز I (UGT1A1)

آنـزیم یـوریدین ´۵- دی‌فسـفو گـلوکورنیل تـرانسـفراز 1A1 (UGT1A1) توسط ژن UGT1A1 کد شده که گلوکورونیک اسید را به مولکول‌های لیپوفیلیک بـرای مـثال بـیلی‌روبین و طـیف وسیعی از داروهای درمانی که به صفرا وارد می‌شوند را کونژوگه می‌کند (فصل ۴ را ببینید). موکوس ژن UGT1A1 بیش از ۳۰ آلل تعریف شده دارد که برخی از آنها موجب کاهش کامل عملکرد UGT1A1 می‌شود. اغلب پلی‌مورفیسم‌هایی که موجب کـاهش عملکرد موکوس در ژن UGT1A1 می‌شود نادر هستند اما به هر حال آلل 28* در میان ۳ نژاد رایج وجود دارد (جدول ۱–۵). تقریباً ۱۰٪ جمعیت اروپایی‌ها حامل هوموزیگوت با آلل 28* برای مثال ژنوتیپ 28*/28* UGT1A1 دارند که از لحاظ کلینیکی سندرم ژیلبرت دارنـد. آلل 28* بـا یـک TA تـکرار شـده در پـروموتور پروگزیمال مشخص شده و بـا کـاهش بـیان آنـزیم UGT1A1 همراه است. به‌طور کلی از لحاظ بالینی سندرم ژیلبرت خوش‌خیم است، اما افراد تحت تأثیر ممکن است بـه واسـطه کـاهش ۳۰ درصدی در فعالیت UGT1A1 دچار افزایش ۶۰ تا ۷۰ در سطح سرمی بیلی‌روبین غیرکونژوگه شوند. افرادی که ژنوتیپ 28*/28* UGT1A1 دارند در معرض خطر افزایش واکـنش‌های دارویـی می‌باشند که سوبسترایی آنزیم UGT1A1 هسـتند زیـرا حـذف بیلی‌روبین در این افراد کاهش می‌یابد.

**مثال:** ایـرینوتکان یـک پـیش‌دارویـی است کـه مـهارکننده توپوایزومراز ۱ بوده که درمان خط اول در کموتراپی بـوده و در ترکیب با 5-FU و لووکورین در درمان کارسینومای کولون و رکتوم متاستاتیک به کار می‌رود (فصل ۵۴ را ببینید). ایرینوتکان توسط آنزیم کربوکسیل استراز کبدی به مـتابولیت‌های سـیتوتوکسیک تبدیل می‌شود. SN-38 که توپوایزومراز ۱ را مهار می‌کند سـبب پایان‌بخشی به رونویسی DNA و سبب مرگ سلولی مـی‌شود. متابولیت فعال SN-38 مسئول اثرات درمانی و همچنین سمیت گوارشی و مغز استخوان ناشی از دارو می‌باشد (که البته اثر درمانی یا سمی آن وابسته به دوز است ـ مترجم). غیرفعال‌شدن SN-38 ازطریق پلی‌مورفیسم آنزیم UGT1A1 انجام می‌شود و حاملین واریانت UGT1A1 در معرض افزایش خطر سمیت تهدیدکننده حیات برای مثال نوتروپنی و اسهال نـاشی از کـاهش کـلیرانس متابولیت SN-38 می‌شود (مطالعه مورد را در ابتدای فصل مطالعه کنید).

### تیوپورین S- متیل ترانسفراز (TPMT[1])

تیوپورین S- متیل ترانسفراز (TPMT) سبب اتصال گروه متیل به ترکیبات آروماتیک و سولفیدریل چندحلقه‌ای شـده و مسـئول غیرفعال شدن فارماکولوژیک داروهای تیوپورین می‌باشد (فصل ۴ را ببینید). در حالی که اغلب جمعیت‌ها (۸۶ تا ۹۷ درصد) دو آلل TPMT عملکردی را به ارث برده و فـعالیت زیـادی از TMPT دارند، ۱۰ درصد اروپایی‌ها و آفریقایی‌ها یک آلل کاربردی داشته و فعالیت متوسطی از این آنزیم را دارا می‌باشند. به علاوه ۰/۳ درصد اروپایی دو آلل ناقص و معیوب را به ارث برده و فعالیت TPMT با فعالیت بسیار اندکی دارند (جدول ۱–۵). پلی‌مورفیسم ژنتیکی در کد شدن آنـزیم TPMT مـمکن است سـبب تـولید فنوتیپ‌های مختلف فعالیتی TPMT برای مـثال فـعالیت زیـاد، متوسط و یا کم شده که سبب تغییرات در میزان غیرفعال شدن داروهای تیوپورین و تغییر در میزان بروز خطر سمیت می‌شود. بیش از ۹۰٪ تنوع فنوتیپ در آنزیم TPMT در تمام جمعیت‌ها به علت بروز سه موتاسیون نقطه‌ای که در چهار آلل غیرعملکردی

1- Thiopurine S-Methyl Transferase (TPMT)

تعیین می‌شود، ایجاد می‌شود. این آلل‌ها شامل 3C* و 3B* و 3A* و TPMT*2 است (جدول ۲-۵). اغلب تست‌های ژنتیکی قادر به تشخیص افرادی هستند که فعالیت TPMT آنها کاهش یافته است.

**مثال:** سه داروی تیوپورینی از لحاظ بالینی فعالند که شامل آزاتیوپرین[1] ۶- مرکاپتوپورین[2] (6-MP) و ۶- تیوگوانین[3] (6-TG) است که همه آنها مسیرهای متابولیکی و فارماکولوژیکی مشترکی دارند. آزاتیوپرین (پیش‌داروی 6-MP) 6-MP در درمان اختلالات ایمونولوژیک کاربرد دارند. در حالی که 6-MP و 6-TG عوامل ضد سرطان هستند (فصل ۵۴ را ببینید). 6-MP و 6-TG ممکن است توسط آنزیم هیپوگزانتین گوانوزین فسفوریبوزیل ترانسفراز[4] (HGPRTase) به فرم فعال نوکلئوتید ۶- تیوگوانین[5] (TGNs) تبدیل شده که این فرم فعال مسئول پاسخ فارماکولوژیک و سمیت ناشی از این دارو است. به‌طور جایگزین 6-MP و 6-TG توسط آنزیم‌های پلی‌مورفیک TPMT و گزانتین اکسیداز غیرفعال شوند که منتهی سوبسترای فعال کمتری در مقایسه با فرمان متابولیزه شده توسط HGPRTase ایجاد می‌کنند. TPMT اصلی‌ترین تعیین‌کننده متابولیسم تیوپورین بوده و سبب تولید متابولیت سیتوتوکسیک 6-TGN و سمیت ناشی از تیوپورین می‌شود. جدول ۲-۵ را جهت راهنمایی دوز ببینید.

## سایر آنزیم‌ها

### G6PD

گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز[6] (G6PD) اولین و مرحله محدودکننده سرعت در مسیر پنتوز فسفات بوده و مقادیر زیادی از NADPH کاهش یافته را تولید می‌کند. در سلول‌های گلبول‌های قرمز در شرایطی که میتوکندری حضور ندارد، G6PD منبع خارجی تأمین NADPH و گلوتاتیوین کاهش یافته (احیا شده) خارجی می‌باشد که نقش مهمی در پیشگیری از آسیب‌های اکسیداتیو دارند. در شرایط طبیعی، G6PD در گلبول‌های قرمز قادر به سم‌زدایی گونه‌های اکسیژن ناپایدار می‌باشد. این فعالیت در شرایطی انجام می‌شود که گلبول قرمز تنها با ۲٪ از قابلیت تئوریک خود می‌تواند این فعالیت را انجام دهد. به دنبال مواجهه با عوامل استرس‌زای اکسیداتیو خارجی برای مثال عفونت، دانه‌های سویا و داروهای خاص، فعالیت G6PD در گلبول‌های قرمز نسبت به NADPH موردنیاز را تأمین نموده و لذا از اکسیداسیون هموگلوبین محافظت می‌کند. افرادی که کمبود G6PD دارند، یعنی فعالیت آنزیم کمتر از ۶۰٪ است، براساس طبقه‌بندی سازمان بهداشت جهانی در معرض خطر افزایش تخریب گلبول‌های قرمز برای مثال همولیز (به‌واسطه کاهش قابلیت آنتی‌اکسیدانی در شرایط اکسیداتیو) قرار دارند (جدول ۳-۵).

ژنی که آنزیم G6PD را کد می‌کند در کروموزوم X قرار داشته و بسیار پلی‌مورفیک است به طوری که بیش از ۱۸۰ واریانت ژنتیکی داشته که سبب نقص و کمبود آنزیم می‌شوند. بیش از ۹۰ درصد واریانت‌ها دارای جابه‌جایی یک باز در ناحیه کددهی شده می‌باشد که سبب تولید تغییراتی در آمینواسیدها می‌شود که نهایتاً سبب تولید آنزیم‌های با فعالیت ناقص می‌شود. با توجه به اینکه این آنزیم وابسته به کروموزوم X است مردان با یک کروموزوم X و خانم‌ها با دو کروموزوم X ممکن است فعالیت طبیعی برابری از G6PD داشته باشند. به‌طور مشابه مردان هوموزیگوت که فعالیت ناقص آنزیمی دارند (با نقص در کپی ژن G6PD در کروموزوم X منفرد) و خانم‌های هوموزیگوت با فعالیت ناقص آنزیمی (با دو کپی ناقص) فنوتیپ کاهش یافته‌ای از آنزیم را نشان می‌دهند (جدول ۱-۵). به هر حال برای خانم‌های هوموزیگوت (با یک آلل ناقص و آلل کامل) پیش‌بینی ژنوتیپ به فنوتیپ نسبت به بررسی حالت کروموزوم X، بسیار ساده‌تر است فعالیت آنزیم G6PD در خانم‌های هتروزیگوت قابل تخمین است و لذا ممکن است بتوان تست فعالیت G6PD را در این افراد به‌طور کامل انجام داد.

نقص در آنزیم G6PD بیش از ۴۰۰ میلیون نفر را در دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهد و سازمان بهداشت جهانی فعالیت G6PD را در پنج رده مختلف طبقه‌بندی نموده است (جدول ۳-۵). اغلب پلی‌مورفیسم ژنوتیپ G6PD ناقص مربوط به کلاس و رده دوم با کمبود حاد فعالیت (کمتر از ۱۰٪ فعالیت نرمال) و کلاس با رده سوم (۱۰ تا ۶۰ درصد فعالیت نرمال) می‌باشد. اغلب افرادی که فعالیت کاهش یافته از این آنزیم را نشان می‌دهند مربوط به مناطقی از دنیا می‌باشند که از لحاظ جغرافیایی فعالیت و شیوع بالایی از مالاریا را دارا می‌باشد. آلل‌های پلی‌مورفیک در طول زمان فراوانی‌ها و تغییراتی را کسب می‌کنند تا از مرگ ناشی از مالاریا مقاوم باشند. فرکانس نقص G6PD در مناطق مالاریا خیز تقریباً ۸٪ است که شیوع آلل G6PD-A(-) به‌طور متوسطی در آفریقا حضور دارد درصورتی که همین آلل با شدت بسیار شدیدتری آلل غالب منطقه مدیترانه و آسیای غربی (عربستان سعودی، ترکیه و هندوستان) است. شیوع

1- Azathiopurine
2- 6-Mercaptopurine
3- 6- Thioguanin
4- Hypo xanthine-guanin phosphorybosil Transferase
5- 6-Thioguanin Nueleotide
6- Glucose 6- phosphate delydrogenaze

جدول ۳-۵ طبقه‌بندی انواع کمبود G6PD (گروه عملکردی WHO، ۱۹۸۹)

| فنوتیپ بالینی | فعالیت آنزیم | سطح کمبود | سازمان بهداشت جهانی |
|---|---|---|---|
| آنمی همولیتیک مزمن (غیر اسفروسیتی) | کمتر از ۱۰٪ | شدید | I |
| خطر آنمی همولیتیک حاد، همولیز متناوب | کمتر از ۱۰٪ | شدید | II |
| خطر آنمی همولیتیک حاد، همولیز در صورت وجود عوامل استرس‌زا | ۶۰-۱۰ درصد | متوسط | III |
| نرمال | ۱۵۰-۶۰ درصد | وجود ندارد | IV |
| افزایش فعالیت | بیش از ۱۵۰ درصد | وجود ندارد | V |

و توزیع بسیار زیاد واریانت‌های آلل هتروژنوس در آسیای غربی و آسیا پاسیفیک پیش‌بینی خطرات ناشی از کمبود G6PD را پیچیده می‌کند. به هر حال غالب‌ترین آلل رایج در آسیا آلل کلاس دو است که به نام‌های مدیتریان[1]، کایپینگ[2] و کانتون[3] نام دارد و همچنین آلل‌های کلاس سه که ماهیدول[4]، چینی -۵[5] و گائوهه[6] نام دارند (جدول ۱-۵).

**مثال:** راسبوریکاز[7] یک آنزیم نوترکیب اورات اکسیداز است جهت درمان و مدیریت سطح اسید اوریک در بیماران تحت شیمی‌درمانی سرطان استفاده می‌شود. به دنبال لیزشدن تومورها سطح اوریک اسید افزایش می‌یابد که این آنزیم با تبدیل این اوریک اسید به آلانتوئین، فرم محلول‌تر و قطبی‌تر، سبب دفع بهتر ماده اسید اوریک می‌شود. در طول تبدیل اوریک اسید به آلانتوئین پراکسید هیدروژن تولید می‌شود که این پراکسید هیدروژن بایستی به گلوتاتیون تبدیل شود تا آسیب‌های اکسیداتیو ایجاد نکند. افرادی که دچار کمبود G6PD هستند در صورت دریافت راسبوریکاز در معرض خطرات آنمی و مت‌هموگلوبینمی ناشی از تولید و عدم متابولیز $H_2O_2$ می‌باشد. شرکت‌های تولیدکننده پیشنهاد می‌کنند که پیش از آغاز درمان در جمعیت‌های در معرض خطر (افراد آفریقایی و مدیترانه‌ای) بایستی پیش از آغاز درمان با راسبوریکاز تحت بررسی قرار گیرند و همچنین در افرادی که دچار کمبود فعالیت G6PD هستند نیز باید این بررسی صورت پذیرد (جدول ۲-۵).

## واریانت‌های ژنتیکی در ترانسپورترها

ترانسپورترهای غشای پلاسمایی که در سلول‌های اپی‌تلیال بسیاری از بافت‌ها برای مثال، روده، کلیه‌ها و غشاء سلول‌های کبدی حضور دارند که جذب و ورود ترکیبات آندوژن و اگزوژن نظیر داروها را واسطه‌گری می‌کنند ترانسپورترها که اغلب با آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو در ارتباط هستند نقش مهمی در تعیین غلظت داروها و متابولیت آن‌ها در بافت و پلاسما ایفا می‌کنند. تفاوت‌های ژنتیکی در ژن‌های ترانسپورتر می‌توانند به‌طور معنی‌داری غلظت و پاسخ دارویی را تغییر داده و لذا خطر بروز سمیت را افزایش دهد. در این بخش مثال‌های کلیدی از پلی‌مورفیسم‌های ترانسپورترهای جاذب و اثرات فارماکولوژیک آن بر سمیت استاتین‌ها ارائه شده است.

## ترانسپورترهای آنیون‌های ارگانیک[8] (OATP1B1)

ترانسپورترهای OATP1B1 (که توسط ژن SLCO1B1) در غشاء سینوویال (که با خون مواجهه می‌شود) سلول‌های هپاتوسیت حضور داشته و مسئول جذب کبدی داروهای اسیدی ضعیف و ترکیبات درون‌زا نظیر استاتین‌ها، متوترکسات و بیلی‌روبین می‌باشد. بیش از ۴۰ نوع واریانت غیرهمسان (nsSNPs) در این نوع ترانسپورتر شناسایی شده است که برخی از آن‌ها عملکرد این ترانسپورتر را کاهش می‌دهند. رایج‌ترین پلی‌مورفیسم که سبب کاهش عملکرد این ترانسپورتر می‌شود rs4149056 است که عملکرد ترانسپورت سوبستراهای OATP1B1 را در شرایط in vitro همچون شرایط in vivo و تغییرات فارماکوکینتیک بالینی ناشی از آن کاهش می‌دهد. واریانت موجود سبب کدشدن و تغییر آمینواسیدی Val174Ala می‌شود که با کاهش بیان غشایی این پروتئین همراه بوده و قابلیت جابه‌جایی توسط این ترانسپورتر را کاهش می‌دهد. آلل 5* نسبتاً نادر است (rs4149056 به تنهایی کمتر از ۱ درصد است). اما سایر آلل‌هایی که سبب کاهش عملکرد می‌شوند (نظیر 15* و 16* و 17*: هپاتوسیت‌هایی که حاوی rs4149056 هستند) در اغلب

1- mediterian
2- Kaiping
3- canton
4- mahidol
5- chinese-5
6- Gaohe
7- Rasburicase
8- organic anionic transporter

اروپایی‌ها و آسیایی‌ها وجود دارند (بین ۵ تا ۱۵ درصد) (جدول ۱-۵ را ببینید).

مثال: مهارکننده‌های آنزیم هیدروکسی متیل گلوتاریل کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA) (استاتین‌ها) داروهای بسیار مؤثری هستند که به صورت گسترده جهت کاهش چربی سرم جهت پیشگیری از مشکلات قلبی و عروقی (فصل ۳۵) تجویز می‌شوند. هفت داروی استاتینی در حال حاضر مصرف می‌شود که بسیار ایمن بوده و به راحتی تحمل می‌شوند، اما سمیت عضلانی ممکن است مصرف آنها را محدود کند. فاکتورهای خطر شناخته شده شامل دوز زیاد استاتین، تداخلات دارویی، سن بالا و اختلالات متابولیکی است. علاوه بر این واریانت رایج rs4149056 در SLCO1B1 سبب افزایش مقادیر سیستمیک سیمواستاتین (افزایش ۲۲۱ درصدی در سطح زیر پلاسمایی برای واریانت‌های rs4149056 برای مثال 5* و SLCO1B1*5/*5 می‌باشند [11* یا 15,*16*] [17* یا 15,*16*] [11* یا 15,*16*]) و مشخص شد که ارتباط نزدیکی با میوپاتی ناشی از سیمووستاتین دارند. در افرادی که سیمووستاتین را دریافت نموده و دارای OATP1B1 کاهش عملکرد یافته دارند (حداقل دارای یک آلل غیرعملکردی هستند) CPIC دوز کم سیمووستاتین و یا استاتین جایگزین را توصیه می‌کند (جدول ۲-۵).

## ■ تنوع‌های ژنتیکی در عملکرد سیستم ایمنی

فاکتورهای ژنتیکی مسئول پاسخ دارویی و سمیت ناشی از آنها تنها محدود به فرآیندهای فارماکوکینتیکی وابسته به ژن‌ها برای مثال آنزیم‌های متابولیزه‌کننده و ترانسپورترها نمی‌شود. افزون بر این منابع تنوع این واریانت شامل ژن‌های دخیل در فارماکودینامیک نظیر گیرنده‌های دارویی و اهداف دارویی همچون سایر ژن‌های دخیل در فرآیند فارماکودینامیک نیز می‌باشند. برای مثال پلی‌مورفیسم در لوکوس HLA با سمیت دارویی برخی از داروها مرتبط است.

## واکنش‌های ازدیاد حساسیت ناشی از داروها

واکنش‌های ازدیاد حساسیت ناشی از دارو از محدوده راش‌های خفیف تا سمیت پوستی خیلی شدید بروز می‌کند. از واکنش‌های ازدیاد حساسیت می‌توان به آسیب کبدی، نکروز اپیدرمی سمی[1] (TEN) و سندرم استیونس جانسون[2] (SJS) و واکنش‌های شدید و سایر متابولیک‌هایی که آنتی‌ژن‌ها را می‌سازند نام برد. کلاس‌های دارویی که معمولاً ازدیاد حساسیت را باعث می‌شوند شامل سولفانامیدها، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)، آنتی‌بیوتیک‌ها، استروئیدها، عوامل ضد صرع و متوترکسات می‌باشد. آباکاویر یک مهارکننده آنزیم ترانس کریپتاز معکوس ویروسی است که در درمان HIV کاربرد دارد و سبب واکنش‌های پوستی شده در حالی که فلوکساسیلین سبب آسیب کبدی می‌شود.

واکنش‌های ازدیاد حساسیت در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. برای مثال سمیت پوستی ناشی از کاربامازپین شیوع بیشتری در جمعیت‌های آسیای شرقی دارد. واکنش‌های ازدیاد حساسیت وابسته به جمعیت ارتباط نزدیکی با پلی‌مورفیسم سیستم HLA کمپلکس سازگاری بافتی[3] (MHC) (فصل ۵۵ را ببینید) دارد. از چندین شکل HLA، پلی‌مورفیسم در HLA-B، HLA-DQ و HLA-DR بیشترین ارتباط را با ازدیاد حساسیت ناشی از برخی از داروها نظیر آلوپورینول، کاربامازپین، آباکاویر و فلوکساسیلین دارد (جدول ۴-۵).

بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های HLA-B شناسایی شده و فرکانس‌های بسیار زیادی انواع آلل‌ها در جمعیت‌های مختلف در

جدول ۴-۵ پلی‌مورفیسم ژن‌های HLA که با سندرم استیونس جانسون نکروز سمی پوستی یا سمیت کبدی پوستی مرتبط است.

| دارو عوارض جانبی | واریانت ژن HLA |
| --- | --- |
| سمیت پوستی ناشی از آباکاویر | HLA-B*57:01 |
| سمیت پوستی ناشی از آلوپورینول | HLA-B*58:01 |
| سمیت کبدی ناشی از آموکسی‌سیلین - کلاولونیک | HLA-DRB1*15:01 DRB5*01:01 هاپلوتیپ DQB1*06:02 |
| سمیت پوستی ناشی از کاربامازپین | HLA-B*15:02 |
| سمیت کبدی ناشی از فلوکساسیلین | HLA-B*57:01 |
| داروهای مختلف، آنالیز | HLA-DQB1*06,*02 |
| مختلف آسیب‌های کبدی یا کلستاتیک | HLA-DRB1*15,07 |
| زیلمگتران، سبب افزایش ALT می‌شود | HLA-DRB1*07, HLA-DQA1*02 |

1- toxic epidermal necrosis
2- stevens johnson syndrome
3- major histocompatibility complex

این زمینه شناسایی شده است. پلی‌مورفیسم موجود در HLA-B ممکن است سبب تغییر محل اتصال آنتی‌ژن در مولکول HLA شود که ممکن است پپتید آن را تغییر دهد. و وجود پپتیدهای خاص جهت اتصال دارو که به وسیله پلی‌مورفیسم HLA-B ایجاد می‌شود. سبب واکنش‌های ازدیاد حساسیت ناشی از برخی از داروها می‌شود.

**مثال ۱:** آباکاویر با واکنش‌های ازدیاد حساسیت و به ویژه SJS همراه است که برای چندین سال به صورت ایدیوسنکراتیک و با مکانیسم ناشناخته همراه بوده است. اگرچه پپتیدی که سبب اتصال آباکاویر و ازدیاد حساسیت ناشی از آن می‌شود شناخته نشده و جداسازی نشده است. اما به نظر می‌رسد که با پلی‌مورفیسم HLA-B*57:01 که بیشتر در جمعیت‌های اروپایی دیده می‌شود همراه است (جدول ۱-۵). سایر پلی‌مورفیسم‌های HLA-B با واکنش‌های ازدیاد حساسیت ناشی از آباکاویر مرتبط نشد. به هر حال این نکته ارزشمند است که پلی‌مورفیسم HLA-B*57:01 با بروز SJS و TEN ناشی از آباکاویر مرتبط است، اما علت کامل آن مشخص نیست که حتی بسیاری از افراد با وجود این پلی‌مورفیسم فاقد این واکنش‌ها هستند. این عدم وجود حساسیت به‌طور کامل شناخته نشده و نیازمند تحقیقات بیشتری است.

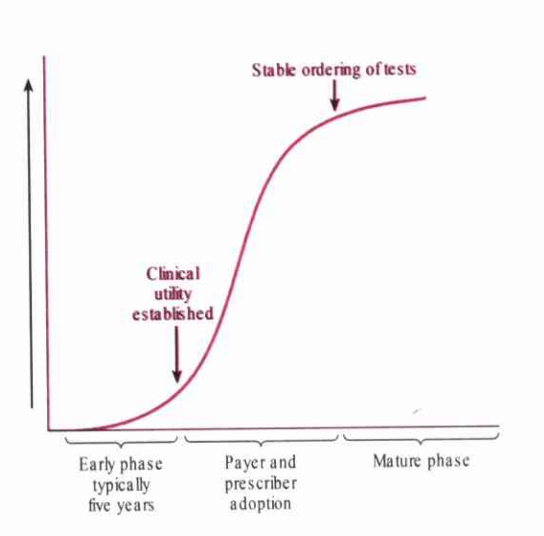
اما ازدیاد حساسیت ناشی از آباکاویر با فرکانس آلل‌های HLA-B*57:01 در جمعیت‌های مذکور همراه و مرتبط است به عنوان یک پیش‌دارو آباکاویر به کاربوویر تری‌فسفات، یک مولکول واکنش‌گر، تبدیل می‌شود که به نظر این مولکول واکنش‌گر در واکنش‌های ایمنی ناشی از دارو دخالت دارد. ازدیاد حساسیت ناشی از آباکاویر به نظر می‌رسد که به واسطه CD8T باشد. در واقع یک افزایش در سلول‌های CD8T در پوست بیماران درمان شده و دچار حساسیت شده با آباکاویر دیده می‌شود. مطالعات و یافته‌ها نشان می‌دهد که سلول‌های CD8T مثبت توسط رده سلول‌های لنفوبلاستوئید که HLA-B*57:01 را بیان نموده اما HLA-B*57:02 یا HLA-B*58:01 را بیان نمی‌کنند، تحریک می‌شود. این مطلب این نکته را پیشنهاد می‌کند. پروتئین HLA-B*57:01 ممکن است پپتید وابسته به آباکاویر را شناسایی و به آن متصل شود که البته توسط سایر پلی‌مورفیسم تشخیص داده نمی‌شود. به‌طور جایگزین محصول ژن HLA-B*57:01 ممکن است پپتید متصل به لیگاند را در سطح سلول بیان کند که به‌طور ساختاری ترکیب متفاوتی دارند که توسط سلول‌های T سیتوتوکسیک تشخیص داده می‌شود.

به دلیل اهمیت درمان با آباکاویر تست ژنتیکی بیومارکر HLA-B*57:01 که با ازدیاد حساسیت آباکاویر همراه و مرتبط است، به سرعت در فرآیندهای بالینی و درمان با آباکاویر گنجانده شده است. به طوری که بایستی از سایر تست‌های روتین اهمیت بیشتری پیدا کند (شکل ۱-۵). توصیه‌های CPIC که برمبنای نتایج ژنوتیپی در جدول ۲-۵ نشان داده شده است.

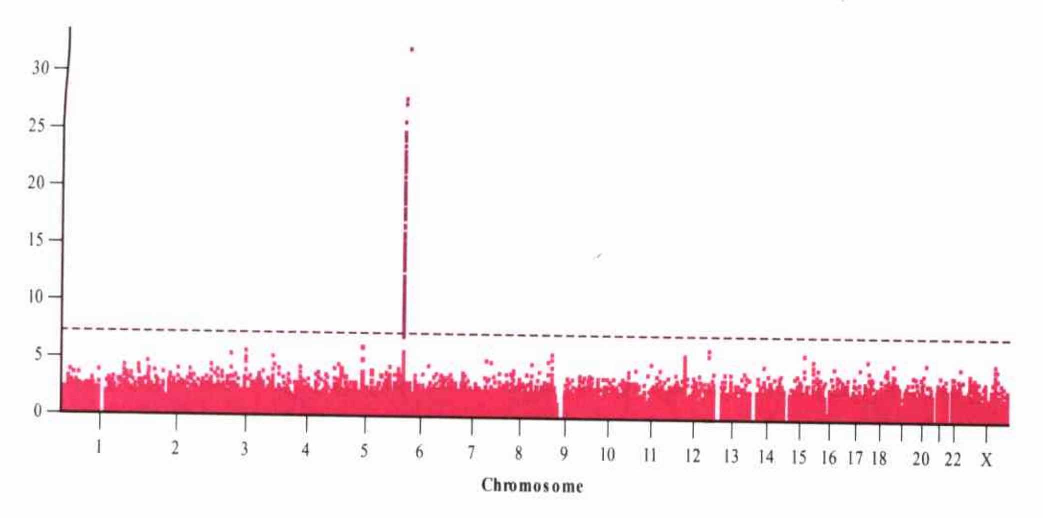
**مثال ۲:** ازدیاد حساسیت **فلوکساسیلین** ممکن است منجر به سمیت کبدی شود. به ویژه در ۵۱ مورد از سمیت کبدی ناشی از فلوکساسیلین ارتباطی با پلی‌مورفیسم HLA-B*57:01 شناخته شده است (شکل ۲-۵)، پلی‌مورفیسم HLA با سمیت کبدی ناشی از سایر داروها مرتبط است (جدول ۴-۵). برای مثال واکنش نسبت به داروی ضدانعقاد زیملگتران با آلل HLA-DRB1*07:01 مرتبط است چندین دارویی که در درمان سل کاربرد دارند نظیر ایزونیازید، ریفامپین و اتامبوتول به نظر می‌رسد که سبب بروز سمیت کبدی می‌شوند که با پلی‌مورفیسم HLA ارتباط دارد.

## IFN13

اینترفرون لامبدا -۳ (IFN-λ3 که با نام اینترلوکین 28-B هم شناخته می‌شود)، که توسط ژن IFNL3 یا (IL2813) کد می‌شود به خانواده‌ای از سایتوکاین‌های IFN-A نوع III وابسته است.




**شکل ۱-۵.** افزایش میزان آزمایش واریانت‌های ژنتیکی جهت بررسی متابولیسم داروها در طول زمان، که سازگاری نتایج تست‌ها با پزشکی بالینی ۳ مرحله را طی نموده است. تست *HLA-B*5701* سریع از بقیه این سازگاری را کسب کرد.




**شکل ۲-۵.** نتایج حاصل از مطالعه سمیت کبدی ناشی از فلوکساسیلین. هر کدام از نقطه‌ها بیانگر یک SNP در بررسی ژنوم‌های افراد است. محور Xها بیانگر جایگاه SNP در کروموزوم و محور Y بیانگر شدت ارتباط هر کدام از SNP با آسیب‌های کبدی است. در مطالعه‌ای که حاوی ۵۱ بیمار مبتلا به آسیب کبدی و ۲۸۲ فرد کنترل سالم بود. یک پیک منفرد بسیار زیاد و بلند در کروموزوم ۶ در منطقه MHC قرار داشته و ارتباط بسیار زیاد SNP و عارضه کبدی را نشان می‌دهد. خطوط تیره افقی بیانگر حداقل سطح پذیرفته شده معنی‌داری در این مطالعه می‌باشد.

IFNs تیپ III اثرات مشترک درمانی بسیار زیادی با IFNs نوع I برای مثال IFN-$\alpha$ (فصل ۵۵) دارد که از جمله این اثرات القای مستقیم توسط ویروس‌ها و اثر بر مسیر مشترک JAK-STAT (از طریق گیرنده‌های پیام‌رسان هترودایمریک) به منظور فعالیت ضدویروسی در سلول‌ها است. IFNs تیپ III نقش مؤثری در هپاتیت C ویروسی (HCV) دارد. واریانت‌های ژنتیکی که نزدیک به ژن IFNL3 نشان داده شده که نقش مؤثری در درمان HCV دارند که این واریانت‌ها به IFN-$\alpha$ پگیلاته (PEG-IFN-$\alpha$) در ترکیب با ریباویرین (RBV) پاسخ می‌دهد. تقریباً میزان درمان ۲ برابری در بیماران با ژنوتیپ‌های مطلوب مشاهده شده است. در حالی که مکانیسم این ارتباط هنوز مشخص نیست. واریانت rs12979860 که نزدیک IFNL3 است به نظر می‌رسد قوی‌ترین پیشگویی‌کننده برای بیماران مبتلا به HCV-1 می‌باشد که داروی PEG-IFN-$\alpha$/RBV دریافت نموده‌اند. آلل‌های مطلوب، واریانت rs12979860، غالباً در آسیایی به ارث می‌رسد، وجود دارد (بیش از ۹۰ درصد) و فراوانی آن در آفریقا بسیار کم است (جدول ۱-۵). این توزیع فراوانی مشابه میزان پاسخ به درمان با PEG-IFN-$\alpha$/RBV در بیماران مبتلا به HCV می‌باشد.

اینترفرون پگیلاته به همراه ریباویرین HCV مزمن ۱۶۰ میلیون نفر را در سراسر دنیا مبتلا نموده و سبب سیروز و سرطان کبدی می‌شود. هدف درمان ضد ویروسی برای HCV، نابود کردن عفونت می‌باشد که از لحاظ کلینیکی دستیابی به پاسخ ضد ویروسی پایدار[1] (SVR) تعریف می‌شود. برای مثال عدم وجود RNA ویروسی HCV به مدت ۶ ماه پس از پایان درمان. برای بیمارانی که رژیم PEG-IFN-$\alpha$/RBV را دریافت نموده‌اند که همراه با بسیاری از اثرات جانبی و پاسخ ضعیف درمانی است. تصمیم درمانی برمبنای احتمال وجود SVR صورت می‌پذیرد. پیشگوکننده‌های وجود SVR شامل فاکتورهای وابسته ویروسی همچون فاکتورهای وابسته به بیمار می‌باشد. علاوه بر این هوموزیگوت‌های اروپایی که دارای ژنوتیپ مطلوب هستند (دارای IFNL3rs12979860/rs12979860 می‌باشند. میزان SVR تقریباً ۹۹ درصد می‌باشد) غالباً احتمال رسیدن به SVR در آن خیلی بیشتر از جمعیت‌هایی است که ژنوتیپ نامطلوب دارند (IFNL3 reference/reference or reference/rs12979860 که SVR برای آنها تقریباً ۳۳ درصد و ۲۷ درصد می‌باشد) و همچنین میزان مشابهی در بیماران آفریقایی دارند. دستورات مبتنی بر CPIC در جدول ۲-۵ نشان داده شده است.

1- sastaind virologic responce

## ■ اثرات پلی‌گلیک[1]

در مثال‌های بالا واریانت‌ها و تغییرات یک ژن منفرد، به‌طور بارزی سبب تغییرات در پاسخ دارویی می‌شد. اما به هر حال انتظار می‌رود که اثرات پلی‌گلیک، برای مثال اثرات ترکیب چندین ژن در پاسخ دارویی، ممکن است تفاوت‌های افراد نسبت به داروهای مختلف را بسیار دقیق‌تر و گسترده‌تر توضیح دهند. همانطور که شواهد نشان می‌دهند یافته‌های جدید فارماکوژنیک و ارتباط بیومارکرهای موجود با پاسخ‌های درمانی یا عوارض جانبی مطالعات بالینی را تشویق می‌کند، تا توجه بیشتری به اثرات ژن‌های جدید کشف شده و ارتباط آن با بیومارکرهای پیشین، به منظور یافتن توصیه‌های بالینی محکم‌تر، داشته باشند. این پدیده به‌طور بارزی توسط وارفارین که اثرات دو ژن CYP2C9 و VKORC1 در تعدیل دوز آن مؤثر است، بسیار مشهود است.

## VKORC1 و CYP2C9

CYP2C9 آنزیم متابولیزه‌کننده مرحله I است که بر روی داروهای اسیدی نظیر S- وارفارین، فنی‌توئین و NSAIDها مؤثر است (فصل ۴ را ببینید). ژنی که CYP2C9 را کد می‌کند بسیار پلی‌مورفیک است که ۵۰ آلل برای آن یافت می‌شود (www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm). به هر حال از میان متغیرهای فراوانی که در کلیرانس سوبسترای CYP2C9 مؤثر هستند دو مورد آن به خوبی مطالعه شده است که آل‌های CYP2C9*2,*3 می‌باشد. آلل CYP2C9*2 یک تغییر آمینواسیدی را کد می‌کند (Arg144cys) که در سطح بیرونی آنزیم CYP2C9 قرار داشته که تداخل با اکسیدودکتاز p450 میکروزومی را دچار نقص نموده و متابولیسم سوبسترای CYP2C9 را کاهش می‌دهد (نظیر کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصدی در متابولیسم وارفارین). آلل CYP2C9*3 یک تغییر آمینواسیدی (Ile359eu) ایجاد می‌کند که سبب تغییر در قسمت درونی آنزیم می‌شود که سبب کاهش تمایل بسیاری از سوبستراهای CYP2C9 شده و کاهش ۸۰ تا ۹۰ درصدی در متابولیسم وارفارین می‌شود. هر دو آلل *2 و *3 در جمعیت‌های اروپایی بسیار رایج‌تر از آفریقا و آسیا هستند (به ترتیب ۷ تا ۱۳ درصد در مقایسه با کمتر از ۵ درصد) و بنابراین تنوع واریانت‌های CYP2C9 در اروپا در جدول ۱-۵ توضیح داده شده است. آل‌های کاهش عملکرد یافته بیشتری نظیر CYP2C9*5,*6,*11 غالباً در آفریقایی‌ها مشاهده می‌شود که توزیع تنوع در آفریقا را توجیه می‌کند.

کمپلکس ویتامین K اپوکساید ردوکتاز زیرواحد ۱[2] (VKORC1) توسط ژن VKORC1 کد می‌شود که هدف درمانی داروی ضد انعقاد وارفارین و آنزیمی کلیدی در فرآیند و چرخه ویتامین K است (فصل ۳۴ و شکل ۶-۳۴ را ببینید). ویتامین K فعال شده کوفاکتور ضروری جهت فعال شدن فاکتورهای انعقادی II، VII، IX و X و پروتئین‌های ضدانعقاد داخلی C و S می‌باشد. واریانت ژنتیکی نادر در ناحیه کدینگ VKORC1 منجر به اختلالات خونریزی‌دهنده برای مثال کمبود فاکتورهای انعقادی تیپ ۲ با مقاومت وارفارین می‌شود. یک پلی‌مورفیسم که در میان تمام جمعیت‌ها رایج بوده و در محل اتصال فاکتور رونویسی وجود دارد VKORC1-1639G>A است که سبب کاهش بیان VKORC1 در کبد می‌شود. مهمترین پیامد پلی‌مورفیسم VKORC1 افزایش حساسیت به وارفارین (که در ادامه بحث شده است) می‌باشد. پلی‌مورفیسم VKORC1-1639G>A غالباً در جمعیت‌های آسیا بیشتر دیده می‌شود (بیش از ۹۰ درصد) و در آفریقایی‌ها (کمتر از ۱۰ درصد) کمتر دیده می‌شود و بیانگر تغییر دوز موردنیاز از داروی وارفارین در بین دو جمعیت مذکور است (جدول ۱-۵).

**مثال:** وارفارین یک آنتاگونیست ویتامین K است که قدیمی‌ترین و پرمصرف‌ترین ضد انعقاد خوراکی است که در تمام دنیا مصرف می‌شود. این دارو پنجره درمانی باریکی دارد. وارفارین به شدت در درمان اختلالات ترومبوآمبولیک مؤثر است (فصل ۳۴ را ببینید). تفاوت‌های بین بیماران نیاز به تعدیل دوز دارد (تقریباً ۲۰ برابر تفاوت) که منجر به اختلالاتی از قبیل دوز پایین‌تر از مقادیر درمانی و اختلال انعقادی به صورت منعقد شدن خون و دوز بالاتر از مقادیر درمانی و اختلال انعقادی به صورت خونریزی، که رایج‌ترین علت مراجعه به بخش اورژانس در آمریکا است، می‌شود. شناخت فاکتورهایی که در تنوع پاسخدهی افراد به دوز نگهدارنده وارفارین مؤثرند ممکن است پیامد درمانی ناشی از دارو را بهبود بخشید و درمان را کامل‌تر کند.

الگوریتم دوزبندی وارفارین که شامل اثرات کلینیکی و شناخته شده ژنتیکی در دوز وارفارین برای مثال پلی‌مورفیسم در CYP2C9 و VKORC1 است موجب می‌شوند تا دوزبندی دارو براساس هر دو فاکتور ژنتیکی و بالینی بررسی شود تا اینکه تنها

1- polygenic
2- vitamin K epoxide reductose subunit 1

با فاکتورهای کلینیکی (جدول ۲-۵). عملکرد فارماکولوژیک وارفارین از طریق غیرفعال VKORC1 بوده و از زمان شناسایی ژن VKORC1 در سال ۲۰۰۴ تعدادی از مطالعات نشان داده که کاهش بیان VKORC1 برای مثال در حاملین پلی‌مورفیسم 163G>A در معرض خطر افزایش دوز ضد انعقادی وارفارین (حتی در دوز استاندارد) قرار دارند. علاوه بر این وارفارین به صورت مخلوط راسمیک $R^-$ و $S^-$ تجویز می‌شود و بیماران با کاهش عملکرد ژنوتیپ CYP2C9 در معرض افزایش خطر خونریزی به واسطه کاهش کلیرانس انانتیومر S- وارفارین (انانتیومر قوی‌تر) قرار دارد. پیش‌بینی می‌شود که دوزبندی براساس ژن‌ها ممکن است درمان با وارفارین را بهتر مدیریت نموده و واکنش‌های عوارض جانبی ناشی از آن را کاهش دهد.

## ■ رهیافت‌های آینده

یافته‌ها در فارماکوژنومیک در حال افزایش بود و تکنولوژی‌های جدید برای ژنوتیپ در حال گسترش بوده و نمونه‌های DNA بیماران نیز در پیشگویی پاسخ بیماران به دارو در دسترس است. کاربرد این علم در حال افزایش است. به‌طور ویژه کشفیات فارماکوژنومیک در حال گذار از مرحله SNPهای منفرد به SNPهای گروهی جهت تعیین اطلاعات لازم در مورد پاسخ‌های درمانی و عوارض جانبی داروها است. امید است که پزشکان به‌طور ویژه تأثیر SNP و سایر بیومارکرها نظیر اطلاعات دموگرافیک، بیماری‌های همزمان و داروهای مورد مصرف همزمان را در انتخاب دارو و دوز میزان آن مدنظر قرار دهند. کتابچه راهنمای CPIC و سازمان غذا و داروی آمریکا تغییراتی در لیست و دستورات دارویی فراهم نموده‌اند که می‌تواند اقداماتی جهت کشف‌های جدید در دوزبندی داروها را تسریع کند.

## پاسخ مطالعه مورد

ایرینوتکان به متابولیت فعال سیتوتوکسیک SN-38 متابولیزه می‌شود که مسئول سمیت دارو نیز می‌باشد. غیرفعال شدن SN-38 از طریق آنزیم UGT1A1 رخ می‌دهد و در حاملین واریانت UGT1A1*28 فعالیت این آنزیم کاهش می‌یابد. ژنوتیپ این بیمار نشان می‌دهد که وی پلی‌مورفیسم هتروزیگوت آلل UGT1A1*28 را دارا می‌باشد. که این احتمالاً منجر به افزایش سطح SN-38 و عوارض‌جانبی ناشی از آن نظیر اسهال و نوتروپنی می‌شود.

# بخش دوم: داروهای سیستم خودکار

فصل



# مقدمه‌ای بر فارماکولوژی سیستم خودکار

## مطالعه مورد

مردی ۴۹ ساله با سابقه بیماری نارسایی احتقانی قلبی ۶ ماه قبل عمل موفق پیوند قلب داشته است. وی در حال حاضر با حالت عصبانیت شدید به بیمارستان مراجعه نموده است. وی فشارخون معادل ۱۷۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه داشته و ضربان قلب وی ۱۳۰، میزان تنفس ۳۵ عدد در دقیقه، و دچار تعریق و انقباض عروق جلدی شده است. وی ۴ ساعت پیش آمفتامین تزریق نموده بود. آمفتامین چگونه فشارخون را افزایش می‌دهد؟ به‌طور طبیعی ضربان قلب بایستی با این میزان فشارخون کاهش یابد، اما چرا فشارخون این بیمار افزایش یافته است؟

دستگاه اعصاب مرکزی به گونه‌ای مرسوم به دو بخش دستگاه اعصاب مرکزی (CNS؛ مغز و طناب نخاعی) و دستگاه اعصاب محیطی (PNS؛ بافت‌های عصبی خارج CNS) تقسیم می‌شود. بخش حرکتی (وابران) سیستم عصبی می‌تواند به دو شاخه عمده تقسیم گردد: **خودکار (اتونوم)** و **سوماتیک**. سیستم عصبی خودکار **(ANS)**[1] عمدتاً مستقل (خودکار) است، از آن جهت که فعالیت‌های آن مستقیم تحت کنترل اراده نیست. این سیستم در درجه اول با اعمال احشایی مانند برون‌ده قلبی، جریان خون به اعضای متعدد، و گوارش که برای حیات ضروری هستند ارتباط دارد. شواهد حاکی از آن است که ANS و به ویژه عصب واگ همچنین در کارکردهای ایمنی و همچنین برخی از کارکردهای CNS نظیر حملات تشنجی دخالت دارد. بخش **سوماتیک** عمدتاً با اعمالی چون حرکت، تنفس و وضعیت بدن که آگاهانه کنترل می‌شوند در ارتباط است. هر دو سیستم‌های ورودی آوران (حسی) مهمی دارند که اطلاعاتی پیرامون محیط‌های داخلی و خارجی فراهم کرده و خروجی حرکتی را از طریق قوس‌های رفلکسی که از نظر اندازه و پیچیدگی متنوع هستند، تعدیل می‌نمایند.

سیستم عصبی شباهت‌های متعددی با سیستم اندوکرین دارد، که آن هم سیستم عمده دیگری جهت کنترل اعمال بدن می‌باشد. این تشابهات عبارتند از: تلفیق‌پذیری[2] بالا در مغز، توانایی تأثیر بر فرآیندها در فواصل دور بدن و استفاده فراوان از فیدبک منفی. هر دو سیستم از مواد شیمیایی برای انتقال اطلاعات استفاده می‌کنند. در سیستم عصبی انتقال شیمیایی بین

1- Autonomic nervous system (ANS)
2- Intergration

سلول‌های عصبی و سلول‌های مجری آنها صورت می‌گیرد مقادیر اندکی از مواد ناقل از پایانه‌های عصبی به شکاف سیناپسی رها می‌شوند. ماده ناقل، شکاف را از طریق انتشار طی کرده و با اتصال به یک گیرنده اختصاصی، سلول پس سیناپسی را تحریک یا مهار می‌کند. در موارد نادری، انتقال پس‌نورد[1] (معکوس) از جانب سلول پس‌سیناپسی به سمت انتهای نورون پیش‌سیناپسی، صورت پذیرفته و ممکن است اثر متعاقب آنرا تغییر دهد.

با استفاده از داروهایی که اعمال ناقلین شیمیایی را تقلید یا مهار می‌کنند، می‌توان، بسیاری از اعمال خودکار را به طور انتخابی تعدیل نمود. این اعمال، بافت‌های مجری[2] متعددی از جمله ماهیچه قلبی، ماهیچه صاف، اندوتلیوم عروقی، غدد برون‌ریز و پایانه‌های عصبی پیش سیناپسی را در بر می‌گیرد. داروهای سیستم خودکار در شرایط بالینی متعددی استفاده می‌شوند. متأسفانه بسیاری از داروهای مورد استفاده جهت مقاصد دیگر نیز اثرات ناخواسته بر روی عملکرد خودکار بدن دارند (مطالعه مورد را ببینید).

## آناتومی سیستم عصبی خودکار

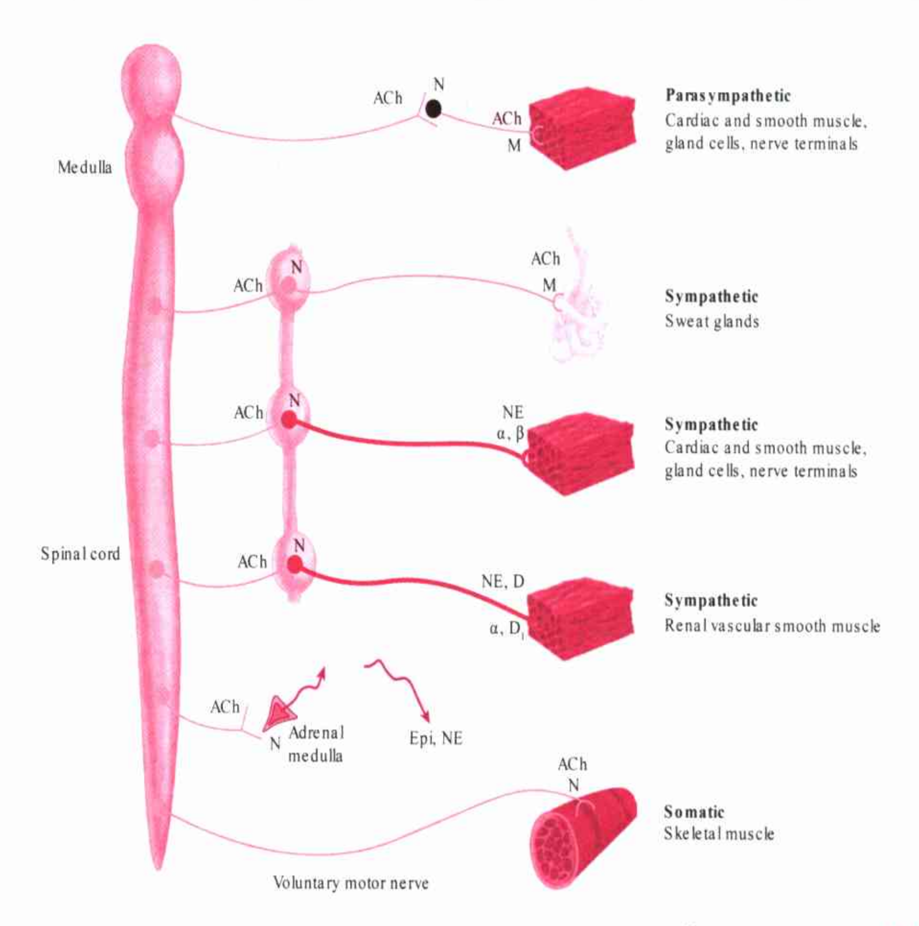
ANS از نظر آناتومیکی به دو بخش عمده قابل تقسیم است: **سمپاتیک (سینه‌ای ـ کمری)**[3] و **پاراسمپاتیک (جمجمه‌ای ـ خاجی)**[4] (شکل ۱-۶). هر دو بخش از هسته‌هایی در CNS منشأ گرفته و الیاف وابران پیش عقده‌ای را تشکیل می‌دهند. این الیاف از ساقه مغز یا نخاع خارج شده و در عقده‌های حرکتی خاتمه می‌یابند. الیاف پیش عقده‌ای سمپاتیک CNS از طریق اعصاب نخاعی سینه‌ای و کمری، و الیاف پیش عقده‌ای پاراسمپاتیک از طریق اعصاب جمجمه‌ای (به خصوص اعصاب سوم، هفتم، نهم و دهم) و ریشه‌های نخاعی ساکرال سوم و چهارم، سیستم عصبی مرکزی را ترک می‌کنند.

بخش اعظم الیاف پیش عقده‌ای سمپاتیک کوتاه بوده و در عقده‌های واقع در زنجیره‌های دو طرف ستون مهره[5] خاتمه می‌یابند. سایر الیاف پیش عقده‌ای سمپاتیک اندکی بلندتر بوده و در عقده‌های جلوی مهره‌ها (معمولاً روی آئورت)، ختم می‌شوند. الیاف سمپاتیک پس عقده‌ای از عقده‌ها به بافت‌های مربوطه می‌روند. برخی از الیاف پیش عقده‌ای پاراسمپاتیک در عقده‌های پاراسمپاتیک واقع در خارج ارگان‌های مربوطه شامل: **عقده‌های مژگانی، رجلی ـ کامی (Pterygopalatine)، تحت فکی، گوشی**[6] و چندین عقده **لگنی** ختم می‌شوند. بخش عمده الیاف پیش عقده‌ای پاراسمپاتیک در سلول‌های عقده‌ای که به طور پراکنده و یا در قالب شبکه‌هایی در دیواره ارگان‌ها توزیع شده‌اند، پایان می‌پذیرند. لازم به ذکر است که عبارات "سمپاتیک" و "پاراسمپاتیک" اصطلاحات آناتومیک بوده و به نوع ناقل شیمیایی آزاد شده از انتهای عصبی و یا نوع اثر حاصل از فعالیت عصب (تحریکی یا مهاری) بستگی ندارد.

علاوه بر بخش‌های محیطی سیستم خودکار که به خوبی شناخته شده‌اند، بسیاری از الیاف آوران از محیط به مراکز تلفیق شامل شبکه روده‌ای[7] در روده، عقده‌های خودکار و CNS می‌روند. بسیاری از اعصاب حسی که در سیستم عصبی مرکزی پایان می‌پذیرند در مراکز تلفیق اطلاعات هیپوتالاموس و بصل‌النخاع ختم شده و فعالیت حرکتی رفلکسی را بر می‌انگیزند که توسط الیاف وابران (که پیش از این شرح داده شدند) به سلول‌های مجری منتقل می‌شوند. شواهد بسیاری حاکی از آن است که بعضی از این الیاف حسی نیز اعمال حرکتی محیطی دارند.

**سیستم عصبی روده‌ای (ENS)**[8] مجموعه بزرگ و سازمان یافته‌ای از نورون‌هاست که در دیواره دستگاه گوارش (GI) قرار گرفته‌اند (شکل ۲-۶) گاهی به عنوان بخش سوم سیستم عصبی اتونوم در نظر گرفته می‌شوند. اکنون مشخص شده است که سیستم عصبی روده‌ای در جداره دستگاه گوارش (از ازوفاگوس تا کولون دیستال)، در فعالیت حرکتی و ترشحی روده نقش دارند. این امر به طور خاص در مورد فعالیت حرکتی کولون از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. سیستم عصبی روده‌ای شامل شبکه **میانتریک** (اوئرباخ)[9] و **زیرمخاطی** (مایسنر)[10] می‌باشد. این شبکه‌های نورونی الیاف پیش عقده‌ای سیستم پاراسمپاتیک و آکسون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک را دریافت می‌کنند. این شبکه‌ها یک ورودی حسی نیز از دیواره روده دریافت می‌کنند. الیاف خارج شده از سلول‌های عصبی این شبکه علاوه بر سلول‌های ترشحی در مخاط، به صورت رو به جلو[11]، رو به عقب[12] و چرخشی[13] به عضله صاف روده می‌روند تا حرکت آن را کنترل کنند. الیاف حسی اطلاعات را از مخاط و گیرنده‌های

1- Retrograde transmission
2- Effector
3- Sympathetic (thoracolumbar)
4- Parasympathetic (Craniosacral)
5- Paravertebral chains
6- Otic
7- Entric plexus
8- Entric nervous system
9- The Plexus of Auerbach
10- The Plexus of Meissner
11- forward
12- backward
13- circular

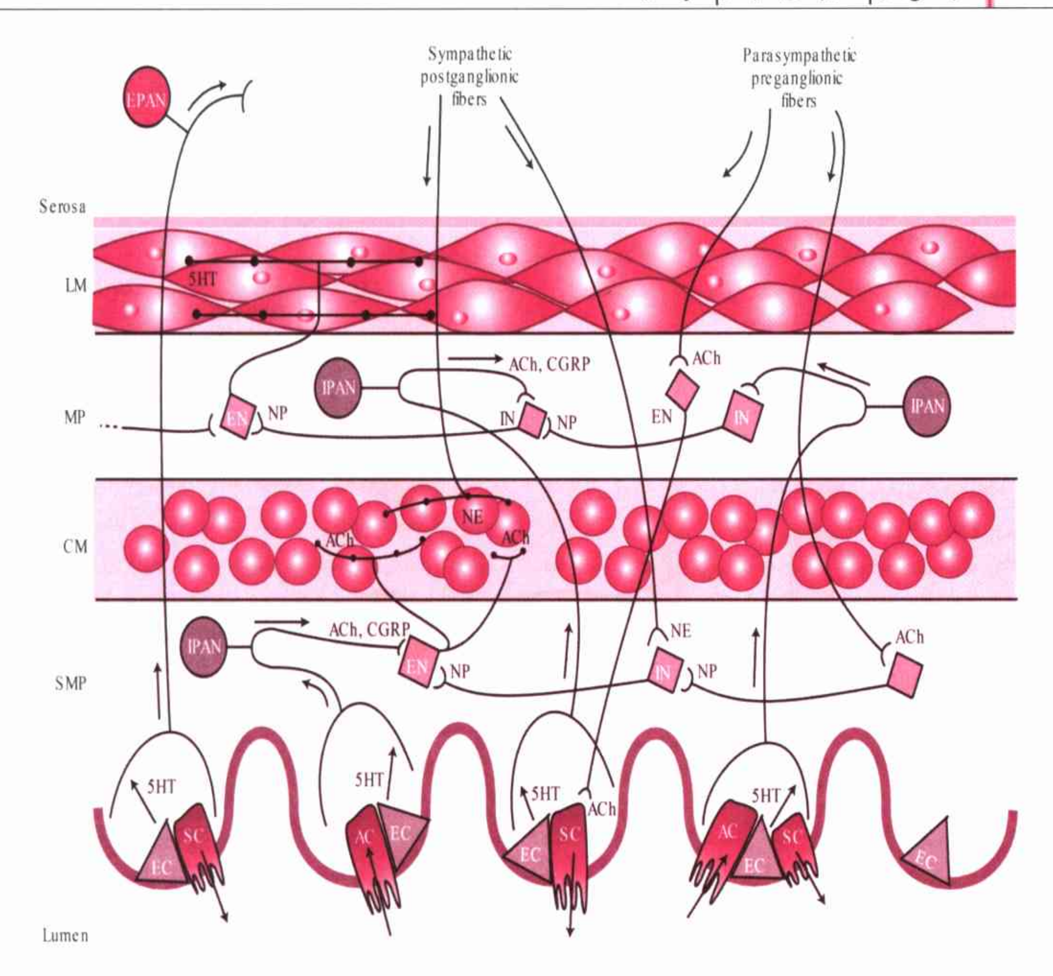



**شکل ۱-۶.** مقایسه بعضی خصوصیات آناتومیک و ناقلین اعصاب حرکتی خودکار و سوماتیک، به صورت یک طرح شماتیک. فقط ناقلین اصلی نشان داده شده‌اند. عقده‌های پاراسمپاتیک نشان داده نشده‌اند چرا که عمدتاً در یا نزدیک به دیواره عضو مربوطه واقع شده‌اند. توجه کنید که بعضی الیاف پس عقده‌ای سمپاتیک به جای نوراپی‌نفرین، استیل کولین یا دوپامین ترشح می‌کنند. مدولای آدرنال، یک عقده سمپاتیک تغییر یافته است که الیاف پیش عقده‌ای سمپاتیک را دریافت کرده و اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین در خون آزاد می‌کند. (Ach= استیل کولین؛ D= دوپامین؛ EP= اپی‌نفرین؛ N= گیرنده‌های نیکوتینی؛ M= گیرنده‌های موسکارینی؛ NE= نوراپی‌نفرین).

کششی به نورون‌های حرکتی در شبکه‌ها و نورون‌های پس عقده‌ای در عقده‌های پاراسمپاتیک منتقل می‌کنند. به نظر می‌رسد الیاف پاراسمپاتیک و سمپاتیکی که با نورون‌های شبکه روده‌ای سیناپس می‌کنند نقش تنظیم‌کننده داشته باشند، این مشاهده که با قطع ورودی هر دو بخش سیستم عصبی خودکار، فعالیت GI متوقف نمی‌شود، شاهدی بر این مدعاست. در حقیقت، عصب‌رسانی انتخابی ممکن است منجر به فعالیت حرکتی افزایش یافته شود.

فعالیت‌های سیستم عصبی روده‌ای (ENS)، به صورت نیمه خودکار می‌باشد که جهت تنظیم حرکات GI، از سیستم حرکتی عصبی اتونوم، ورودی دریافت کرده و اطلاعات حسی را به سیستم عصبی مرکزی می‌فرستد. ENS همچنین هماهنگی لازم جهت ایمپالس‌ها را فراهم می‌آورد، به عنوان مثال، در هنگام انقباض عضلات جدار روده، با تقویت حرکات رو به جلو (و نه رو به عقب) به محتویات روده فشار می‌آورد و باعث شل‌شدن اسفنگترها نیز می‌شود.

**آناتومی سیناپس‌های آناتومیک و اتصالات.** تعیین کننده مکان اثر ترانسمیترها در نواحی انتهایی اعصاب می‌باشد.




**شکل ۲-۶.** یک طرح بسیار ساده از جدار روده و بخشی از مدار سیستم عصبی روده‌ای که از هر دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک ورودی دریافت می‌کند و ایمپالس‌های آورانی را به عقده‌های سمپاتیک و سیستم عصبی مرکزی می‌فرستد. ناقل‌ها و مواد تنظیم‌کننده عصبی بسیاری در سیستم عصبی روده‌ای شناخته شده‌اند. جدول ۱-۶ را ببینید. (Ach= استیل‌کولین؛ AC= سلول جاذب؛ CM= لایه عضلات حلقوی؛ EC= سلول انتروکرومافین؛ EN= نورون تحریک‌کننده؛ EPAN= نورون اولیه خارجی آوران؛ 5HT= سروتونین؛ IN= نورون مهاری؛ IPAN= نورون اولیه داخلی آوران؛ LM= لایه عضلات طولی؛ MP= شبکه میانتریک؛ NE= نوراپی‌نفرین؛ NP= نوروپپتید؛ SC= سلول مترشحه؛ SMP= شبکه زیرمخاطی.

سیناپس‌های کلاسیک همچون محل اتصال عصب به عضله و اغلب سیناپس‌های عصب به عصب از نوع محکم[1] بوده بدین معنا که فاصله دکمه سیناپسی تا عضله مربوطه بسیار کم است و فاصله انتقال پیام از انتهای عصب به گیرنده پس‌سیناپسی بسیار کوتاه است، در نتیجه آثار بسیار سریع و لوکالیزه بروز می‌یابد. در مقابل، اتصالات بین انتهاهای نورون اتونوم و سلول اثرکننده (عضلات صاف، عضلات قلبی یا غدد) از نوع ایمپالس‌های کلاسیک متفاوت است. در این نوع از سیناپس‌ها، ترانسمیتر به جای دکمه سیناپسی، در طول زنجیره‌ای از واریکوزیته‌ها از رشته عصبی پس‌گانگلیونی در ناحیه عضله صاف ترشح می‌شود. در این نوع سیناپس، شکاف اتصال اتونوم به عضله، وسیعتر از

1- tight

شکاف سیناپسی سوماتیک است و بنابراین شروع اثرات آهسته‌تر بوده و ترشحات فیبرهای حرکتی منفرد اغلب تعداد زیادی از سلول‌های اثر کننده را تحریک و یا مهار می‌کند.

## شیمی نوروترانسمیترهای دستگاه عصبی خودکار

یک طبقه‌بندی سنتی و مهم اعصاب خودکار برپایه مولکول‌های ناقل اصلی (استیل کولین یا نوراپی‌نفرین) است که از تکمه‌ها یا برجستگی‌های انتهایی آنها آزاد می‌شوند. بسیاری از الیاف محیطی سیستم عصبی خودکار، استیل کولین ساخته و ترشح می‌کنند الیاف **کولینرژیک** هستند که با آزادسازی استیل‌کولین کار می‌کنند. همان گونه که در شکل ۱-۶ نشان داده شده است شامل همه الیاف وابران پیش عقده‌ای خودکار و نیز الیاف حرکتی سوماتیک (غیرخودکار) به ماهیچه اسکلتی می‌باشد. بنابراین تقریباً همه الیاف وابرانی که سیستم عصبی مرکزی را ترک می‌کنند کولینرژیک هستند. به علاوه اکثر الیاف پس عقده‌ای پاراسمپاتیک و نیز مقدار کمی از الیاف پس عقده‌ای سمپاتیک کولینرژیک هستند. بخش قابل ملاحظه‌ای از نورون‌های پس عقده‌ای پاراسمپاتیک از اکسید نیتریک یا پپتیدها به عنوان ترانسمیتر و یا کوترانسمیتر (ناقلین همراه) استفاده می‌کنند.

بیشتر الیاف سمپاتیک پس عقده‌ای (شکل ۱-۶)، نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) آزاد می‌کنند. این الیاف، **نورآدرنرژیک** هستند (که اغلب برای سادگی آدرنرژیک خوانده می‌شوند) یعنی با رهاسازی نوراپی‌نفرین (نورآدرنالین) عمل می‌کنند. همان گونه که پیش از این اشاره شد، تعداد کمی از الیاف سمپاتیک استیل کولین آزاد می‌کنند. دوپامین یک ناقل بسیار مهم در سیستم عصبی مرکزی است و شواهدی وجود دارد که این ماده ممکن است توسط برخی از الیاف محیطی سمپاتیک، آزاد شود. سلول‌های مرکزی آدرنال که از نظر جنین‌شناسی همتای نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک هستند، مخلوطی از اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین آزاد می‌کنند. در نهایت اغلب اعصاب خودکار علاوه بر ناقل اصلی که شرح داده شد، ناقلین عصبی دیگری تحت عنوان **ناقل همراه**[1] (که در قسمت بعدی توضیح داده شده است) نیز آزاد می‌کنند.

پنج مشخصه کلیدی عملکرد ناقل‌ها، اهداف بالقوه‌ای برای درمان دارویی فراهم می‌آورند: **سنتز، ذخیره، رهاسازی، ختم عمل ناقل** و **اعمال گیرنده‌ها**. این فرآیندها در ادامه به تفصیل مورد بحث قرار گرفته‌اند.

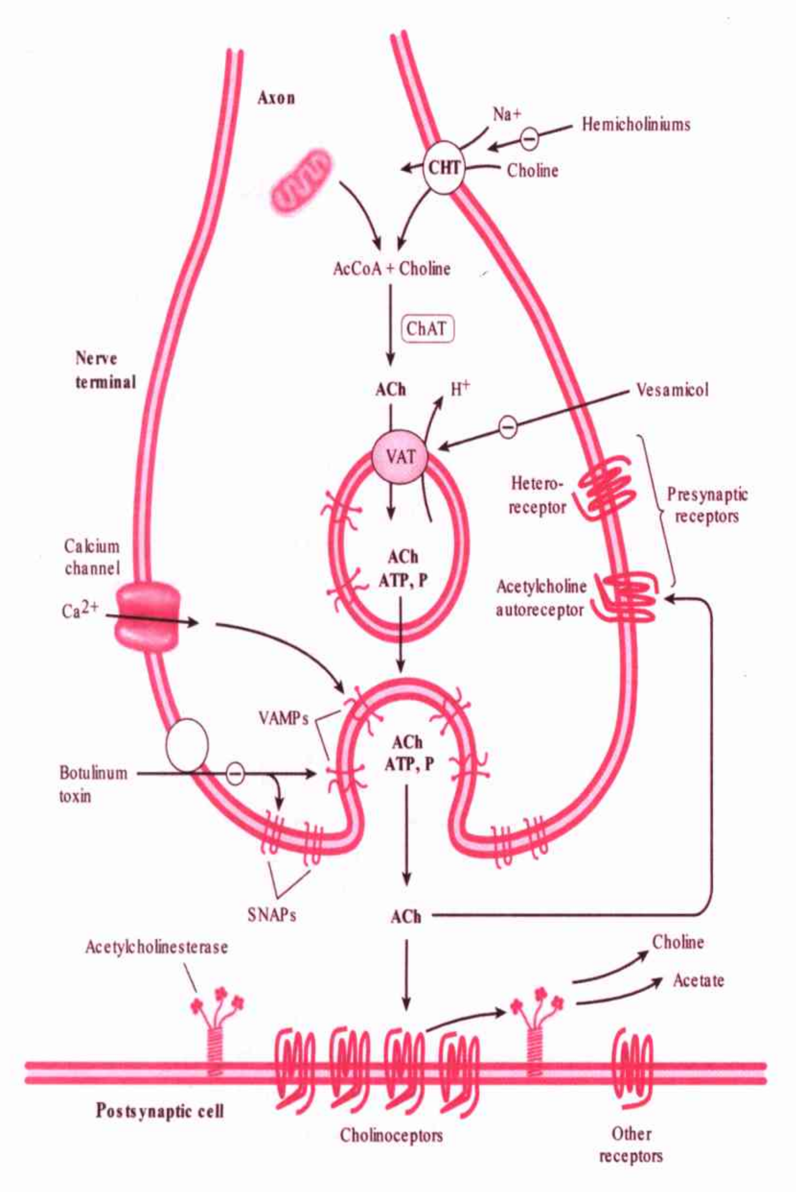
### انتقال کولینرژیک

پایانه‌ها و واریکوزیته‌های نورون‌های کولینرژیک حاوی تعداد زیادی وزیکول‌های غشادار کوچک هستند که نزدیک بخش سیناپسی غشا متمرکز شده‌اند (شکل ۳-۶). در این پایانه‌ها، تعداد کمی وزیکول بزرگ با هسته متراکم نیز وجود دارد که دورتر از غشاء سیناپسی قرار گرفته‌اند. وزیکول‌های بزرگ حاوی تراکم بالایی از ناقل‌های همراه پپتیدی می‌باشند (جدول ۱-۶) در حالی که وزیکول‌های شفاف کوچک‌تر بخش اعظم استیل کولین را در بر می‌گیرند. وزیکول‌ها ابتدا در جسم سلولی نورون سنتز شده، توسط انتقال آکسونی به پایانه منتقل می‌شوند و ممکن است در پایانه بارها بازیافت شوند. وزیکول‌ها دارای **پروتئین‌های غشایی همراه وزیکول VAMP**[2] هستند که آنها [وزیکول‌ها] را در محل‌های رهاسازی در بخش داخلی غشا پلاسمایی نورون ردیف کرده و در رهاسازی ناقل شرکت می‌کنند. محل رهاسازی مربوطه واقع در بخش داخلی غشأ پایانه عصبی دارای **پروتئین‌های سیناپتوزومال همراه با عصب (SNAP)**[3] می‌باشند. که با VAMPs دچار برهمکنش می‌شوند. VAMPs و SNAP همچنین پروتئین‌های الحاقی (فیوژن) نامیده می‌شوند.

استیل کولین در سیتوپلاسم با عمل کاتالیتیک آنزیم **کولین‌استیل ترانسفراز (ChAT)** از استیل‌کوآ و کولین ساخته می‌شود. استیل کوآ در میتوکندری‌هایی که به تعداد فراوان در انتهای عصبی وجود دارند، تولید می‌شود. کولین از مایع خارج سلولی توسط **ناقل کولینی**[4] غشایی وابسته به سدیم (شکل ۳-۶ CHT) به پایانه نورون انتقال داده می‌شود. این ناقل می‌تواند توسط گروهی از داروهای تحقیقاتی به نام **همی‌کولینیوم‌ها**[5] مسدود گردد. استیل کولین به محض این که سنتز شود توسط **ناقلان همراه وزیکول**[6] که پروتون را نیز به خارج می‌رانند، از سیتوپلاسم به وزیکول‌ها منتقل می‌شود (شکل ۳-۶). این حامل معکوس را می‌توان توسط داروی تحقیقاتی **وزامیکول**[7] مسدود نمود. سنتز استیل کولین یک فرآیند سریع است که می‌تواند میزان بالایی از ناقل را برای رهاسازی تأمین کند. ذخیره استیل کولین با بسته‌بندی "کوانتائی" مولکول‌های استیل کولین (معمولاً ۵۰۰۰۰-۱۰۰۰ مولکول در هر وزیکول) خاتمه می‌یابد. بسیاری از استیل کولین‌های موجود در وزیکول‌ها به **پروتئوگلیکان‌های وزیکولی** دارای بار منفی متصل می‌شود.

---

1- Cotransmitter
2- Vesicle associated membrane proteins
3- Synaptosomal nerve-associated proteins (SNAPs)
4- Choline transporter
5- Hemicholiniums
6- Vesicle-associated transporter
7- Vesamicol




**شکل ۳-۶.** نمای شماتیک یک اتصال کولینرژیک (مقیاس‌ها رعایت نشده‌اند) کولین توسط یک ناقل کولین (CHT) وابسته به سدیم به پایانه عصب پیش سیناپسی منتقل می‌شود. این ناقل می‌تواند با داروهای همی‌کولینیوم مهار شود. استیل کولین در سیتوپلاسم توسط آنزیم کولین استیل ترانسفراز (ChAT) از کولین و استیل کوآ سنتز می‌شود. استیل‌کولین سپس توسط یک حامل ثانوی به نام ناقل همراه با وزیکول (VAT) که می‌تواند توسط وزامیکول مهار می‌شود به وزیکول‌های ذخیره‌ای منتقل می‌گردد. ماده P، آدنوزین تری‌فسفات (ATP) و پرتئوگلیکان نیز در وزیکول‌ها ذخیره می‌شوند. رهاسازی ناقل زمانی اتفاق می‌افتد که کانال‌های کلسیم حساس به ولتاژ در غشاء پایانه‌ها باز شده و اجازه ورود کلسیم را بدهند. افزایش کلسیم داخل سلولی حاصل، باعث اتصال وزیکول‌ها با سطح غشاء و خروج اگزوسیتوزی استیل‌کولین و ناقلین همراه به شکاف اتصالی می‌شود (متن را ببینید). این مرحله را می‌توان با سم بوتولینوم مسدود نمود. عمل استیل کولین از طریق متابولیزه‌شدن توسط آنزیم استیل کولین استراز خاتمه می‌یابد. گیرنده‌های انتهای عصب پیش سیناپسی رهاسازی ناقل را تنظیم می‌کنند. (SNAPs= پروتئین‌های همراه با سیناپتوزوم، VAMPs= پروتئین‌های غشایی همراه وزیکول).

جدول ۱-۶ بعضی از مواد ناقلی که در سیستم عصبی اتونوم (ANS)، روده‌ای (ENS) و نورون‌های غیرآدرنرژیک، غیرکولینرژیک[۱] یافت شده‌اند.

| ماده | نقش‌های احتمالی |
|---|---|
| استیل کولین (ACh) | ناقل اصلی در عقده‌های ANS، محل اتصال عصبی عضلانی در بخش سوماتیک، و در انتهای عصبی پس عقده‌ای پاراسمپاتیک، ناقل تحریکی اصلی به عضله صاف و سلول‌های ترشحی در ENS، احتمالاً ناقل عمده نورون به نورون (عقده‌ای) در ENS |
| آدنوزین تری‌فسفات (ATP) | به عنوان ناقل یا ناقل همراه در بسیاری از سیناپس‌های مجری ANS عمل می‌کند. |
| پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) | به همراه ماده P در الیاف حسی قلبی ـ عروقی یافت می‌شود. در بعضی نورون‌های واسطه و نورون‌های ترشحی ENS حضور دارد. یک تحریک‌کننده قلبی است. |
| کوله‌سیستوکینین (CCK) | ممکن است به عنوان ناقل همراه در نورون‌های تحریکی عصبی ـ عضلانی ENS عمل کند. |
| دوپامین | یک ناقل تنظیم‌کننده در بعضی عقده‌ها و در ENS است. احتمالاً یک ناقل پس عقده‌ای سمپاتیک در عروق خونی کلیه می‌باشد. |
| انکفالین و پپتیدهای اوپیوئیدی مرتبط | در بعضی نورون‌های واسطه‌ای و ترشحی در ENS حضور دارد. به نظر می‌رسد آزادسازی ACh را مهار کرده و بنابراین مانع پریستالتیسم شود. ممکن است ترشح را نیز تحریک کند. |
| گالانین | در نورون‌های ترشحی حضور دارد، ممکن است نقشی در مکانیسم‌های سیری ـ گرسنگی ایفا کند. |
| گابا (گاماآمینوبوتیریک اسید) | ممکن است اثرات پیش عقده‌ای بر انتهای عصبی تحریکی ENS داشته باشد. تا حدودی اثر شل‌کنندگی بر روده دارد. احتمالاً در ENS ناقل عمده نیست. |
| پپتید آزادکننده گاسترین (GRP) | یک ناقل فوق‌العاده قوی تحریکی جهت سلول‌های گاسترین است. همچنین با نام bombesin پستانداران نیز شناخته می‌شود. |
| نوروپپتید Y (NPY) | در بسیاری از نورون‌های نورآدرنرژیک یافت می‌شود. در برخی نورون‌های ترشحی در ENS حضور داشته و ممکن است ترشح آب و الکترولیت‌ها را از روده مهار کند. باعث انقباض عروقی طولانی مدت می‌شود. همچنین در برخی از نورون‌های پاراسمپاتیک پس عقده‌ای یک ناقل همراه محسوب می‌گردد. |
| اکسید نیتریک (NO) | یک ناقل همراه در اتصال عصبی ـ عضلانی مهاری ENS بوده و ممکن است به خصوص روی اسفنکترها تأثیر داشته باشد. براساس نیاز توسط نیتریک اکسید سنتاز ساخته می‌شود؛ ذخیره نمی‌شود؛ اعصاب کولینرژیک عروق خونی را عصبدهی نموده که به نظر می‌رسد سنتز NO را در آندوتلیوم عروق فعال می‌کند. NO ذخیره نمی‌شود. این ماده در صورت نیاز توسط نیتریک اکسید ساخته می‌شود. فصل ۱۹ را ببینید. |
| نوراپی‌نفرین (NE) | ناقل اصلی در اغلب انتهاهای عصبی پس‌عقده‌ای سمپاتیک |
| سروتونین (5-HT) | ناقل یاناقل همراه مهم در اتصالات تحریکی نورون به نورون در ENS می‌باشد. |
| ماده P (و تاکی‌کینین‌های مربوطه) | ماده P یک ناقل مهم نورون‌های حسی در ENS و یا هر جای دیگر می‌باشد. به نظر می‌رسد تاکی‌کینین‌ها در اتصالات عصبی ـ عضلانی ENS ناقل‌های تحریکی همراه با ACh باشد. همراه با CGRP (پپتید مربوط به ژن کلسی‌تونین) در نورون‌های حسی قلبی ـ عروقی یافت می‌شود. ماده P یک گشادکننده عروقی است (احتمالاً از طریق رهاسازی اکسید نیتریک) |
| پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP) | ناقل محرک ترشح در ENS می‌باشد و ممکن است یک ناقل همراه عصبی ـ عضلانی مهاری در ENS نیز باشد. این پپتید، ناقل همراه احتمالی در بسیاری از نورون‌های کولینرژیک می‌باشد. یک ماده گشادکننده عروقی (که در بسیاری از نورون‌های دور عروقی یافت می‌شود) و محرک قلبی است. |

۱. فصل ۲۱ را جهت ناقلین یافت شده در سیستم عصبی مرکزی ببینید.

وزیکول‌ها در سطح داخلی انتهای سیناپسی سلول عصبی از طریق برهمکنش پروتئین‌های SNARE مذکور در وزیکول‌ها (یک زیرگروه از VAMPها که **سیناپتوبروین** (Synaptobrevin) که V-SNARE خوانده می‌شوند) و سطح داخلی غشا سلول عصبی (SNAPها که **سینتاکسین** (Syntaxin) و **SNAP-25**، t-SNARE خوانده می‌شوند)، متمرکز می‌شوند. رهاسازی فیزیولوژیک ناقل از وزیکول‌ها به کلسیم خارج سلولی وابسته است و هنگامی رخ می‌دهد که یک پتانسیل عمل به

پایانه عصبی رسیده و ورود مقدار کافی از یون‌های کلسیم را از طریق کانال‌های کلسیم نوع N مورد هدف قرار دهد. کلسیم با **سیناپتوتگمین** (Synaptotagmin) که یک VAMP است، در غشاء وزیکول برهمکنش می‌کند و باعث اتصال غشاء وزیکول با غشاء پایانه عصبی شده و سوراخی به داخل سیناپس باز می‌کند. بازشدن سوراخ باعث ورودی کاتیون‌ها به داخل سلول سبب رها شدن استیل کولین از پرتئوگلیکان شده و منجر به خروج اگزوسیتوزی استیل کولین به داخل شکاف سیناپسی می‌شود. دپلاریزاسیون عصب حرکتی سوماتیک، می‌تواند باعث رهاسازی صدها ذره شکاف سیناپسی شود حال آنکه دپلاریزاسیون پایانه یا واریکوزیته یک عصب پس‌گانگلیونی اتونوم موجب رهاسازی مقادیر کمتر نوروترانسمیتر ولی در ناحیه‌ای وسیع‌تر می‌گردد. علاوه بر استیل کولین، همزمان ناقلین همراه متعددی آزاد می‌شوند (جدول ۱-۶). توسط **سم بوتولیسم** با حذف آنزیمی دو آمینواسید از یک یا چند پروتئین اتصالی[1] فرآیند رهاسازی وزیکول استیل کولین، مهار می‌شود.

مولکول‌های استیل کولین پس از رهاسازی از پایانه پیش سیناپسی، ممکن است به **گیرنده استیل کولین**[2] متصل شده و آن را فعال کند. در نهایت (و معمولاً بسیار سریع) تمام استیل کولین رها شده به محدوده فعالیت یک استیل کولین استراز انتشار می‌یابد. AchE به طور بسیار مؤثری استیل کولین را به کولین و استات که هیچ یک اثر ناقلی قابل ملاحظه‌ای ندارند، تجزیه می‌کند و بنابراین عمل ناقل را خاتمه می‌دهد (شکل ۳-۶). اغلب سیناپس‌های کولینرژیک غنی از استیل کولین استراز هستند، بنابراین نیمه عمر مولکول استیل کولین در این سیناپس‌ها بسیار کم (کسری از ثانیه) است. استیل‌کولین استراز در بافت‌های دیگر مانند گلبول‌های قرمز نیز یافت می‌شود (یک کولین استراز دیگر به نام بوتیریل کولین استراز[3] [کولین استراز کاذب] که برای استیل کولین کمتر اختصاصی است در پلاسما، کبد، سلول‌های گلیال و بسیاری بافت‌های دیگر یافت می‌شود).

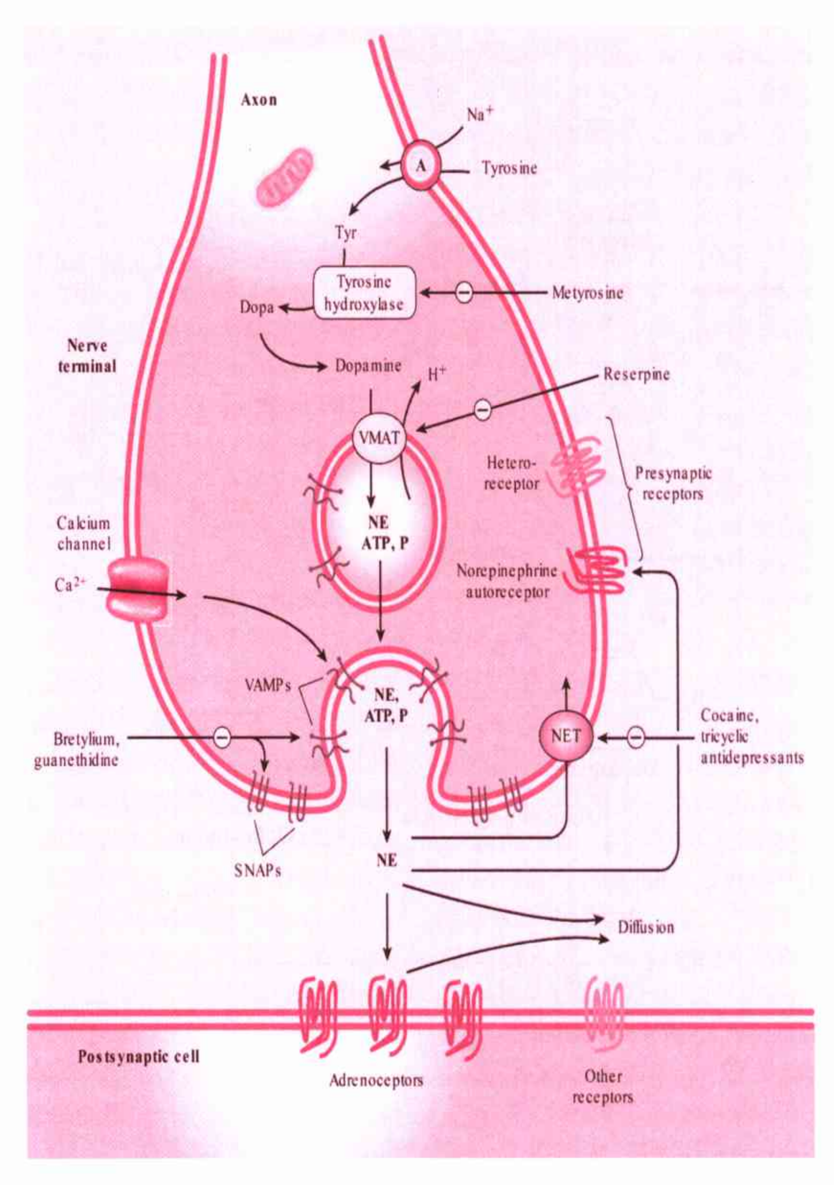
## انتقال آدرنرژیک

نورون‌های آدرنرژیک (شکل ۴-۶) یک مولکول پیش‌ساز را به انتهای عصبی وارد می‌کنند که یک ناقل کاتکولامینی را می‌سازد (شکل ۵-۶) و در نهایت در وزیکول‌های غشادار ذخیره می‌شود. در اغلب نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک، نوراپی‌نفرین فرآورده نهایی است. در مرکز آدرنال و نواحی معینی از مغز، نوراپی‌نفرین بیشتر به اپی‌نفرین تبدیل می‌شود. در نورون‌های دوپامینرژیک فرآیند سنتز با دوپامین خاتمه می‌یابد. فرآیندهای متعددی در این پایانه‌های عصبی محل‌های بالقوه اثر داروها محسوب می‌شوند. یکی از آنها، تبدیل تیروزین به دوپا است که مرحله محدودکننده سرعت در سنتز ناقل کاتکولامینی بوده و می‌تواند توسط آنالوگ تیروزین، **متیروزین**[4] مهار شود. حاملی دارای ترکیبی بالا برای کاتکولامین‌ها که در دیواره وزیکول ذخیره‌ای واقع است (**ناقل وزیکولی مونوآمین VMAT**[5]) و می‌تواند توسط آلکالوئیدهای رزرپین[6] مهار گردد. ناقل دیگری (**ناقل نوراپی‌نفرین NET**[7]) نوراپی‌نفرین و مولکول‌های مشابه را از شکاف سیناپسی به سیتوپلاسم سلول باز می‌گرداند (شکل ۴-۶؛ NET) و این فرآیند معمولاً برداشت ۱[8] یا برداشت مجدد ۱[9] خوانده می‌شود و تا حدودی مسئول پایان دادن به فعالیت سیناپس است. این ناقل می‌تواند توسط **کوکائین** و داروهای **ضدافسردگی سه حلقه‌ای** مهار شده و به افزایش فعالیت ناقل در شکاف سیناپسی بیانجامد (کادر حاملین برداشت نوروترانسمیتر را ببینید).

رهاشدن ذخیره وزیکولی ناقل از انتهای عصبی نورآدرنرژیک، شبیه به فرآیند وابسته به کلسیمی است که در مورد پایانه‌های کولینرژیک ذکر شد. علاوه بر ناقل اصلی (نوراپی‌نفرین)، مواد دیگری از جمله آدنوزین تری‌فسفات (ATP)، دوپامین بتاهیدروکسیلاز و ناقلین همراه پپتیدی نیز به شکاف سیناپسی رها می‌شوند. مقلدهای سمپاتیک با عمل غیرمستقیم و یا مخلوط (هم عمل غیرمستقیم و هم مستقیم) مانند **تیرآمین**[10]، **آمفتامین**[11] و **افدرین**[12] قادرند با یک فرآیند وابسته به کلسیم ناقل ذخیره شده را از انتهای عصبی رها کنند. این داروها، آگونیست‌های ضعیف (البته بعضی از آنها غیرفعالند) گیرنده‌های آدرنرژیک می‌باشند اما سوبستراهای فوق‌العاده‌ای برای ناقلین مونوآمین محسوب شده و توسط NET به انتهای اعصاب نورآدرنرژیک وارد می‌شوند. سپس در انتهای عصبی، توسط VMAT به وزیکول‌ها انتقال یافته و جایگزین نوراپی‌نفرین می‌گردند که خود متعاقباً با انتقال معکوس توسط NET به فضای سیناپسی رانده می‌شود. آمفتامین‌ها باعث مهار مونوآمین اکسیداز و همچنین اثرات دیگری چون افزایش فعالیت نوراپی‌نفرین در سیناپس می‌شوند، عمل آنها به اگزوسیتوز وزیکول نیاز ندارد.

---

1- Fusion
2- Cholinoceptor
3- Botyryl cholinesterase
4- Metyrosine
5- Vesicolar monoamine transporter (VMAT)
6- Reserpine
7- Norepinephrine Transporter (NET)
8- Uptate 1
9- Reuptake 1
10- Tyramine
11- Amphetamine
12- Ephedrin




**شکل ۴-۶.** نمای شماتیک یک اتصال نورآدرنرژیک (مقیاس‌ها رعایت نشده‌اند). تیروزین توسط یک حامل وابسته به سدیم به انتها یا برجستگی‌های انتهایی نورآدرنرژیک انتقال می‌یابد. (A) تیروزین به دوپامین تبدیل می‌شود (برای جزئیات شکل ۵-۶ را ببینید) دوپامین نیز توسط ناقل وزیکولی مونوآمین (VMAT) (که می‌تواند با رزرپین مسدود گردد) به وزیکول منتقل می‌شود. همین حامل، نوراپی‌نفرین (NE) و آمین‌های متعدد دیگری را نیز به این گرانول‌ها منتقل می‌کند. دوپامین توسط آنزیم دوپامین بتاهیدروکسیلاز به NE تبدیل می‌شود. آزادشدن فیزیولوژیک ناقل زمانی رخ می‌دهد که یک پتانسیل عمل، کانال‌های حساس به ولتاژ کلسیم را باز نموده و کلسیم داخل سلولی را افزایش دهد. اتصال وزیکول با غشأ پلاسمایی منجر به بیرون راندن نوراپی‌نفرین، ناقلین همراه و دوپامین بتاهیدروکسیلاز می‌شود. فرآیند آزادسازی را می‌توان توسط داروهایی چون گوانتیدین[1] و برتیلیوم[2] مسدود نمود. نوراپی‌نفرین پس از رهاسازی، به خارج از شکاف منتشر شده یا توسط ناقل نوراپی‌نفرین (NET) که می‌تواند با کوکائین و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای مسدود شود، به سیتوپلاسم پایانه منتقل، یا به سلول‌های پس سیناپسی یا اطراف سیناپس وارد می‌گردد. گیرنده‌های تنظیم‌کننده در پایانه پیش سیناپسی حضور دارند. (SNAPs= *پروتئین‌های همراه با سیناپتوزوم*، VAMPs= *پروتئین‌های غشایی همراه وزیکول*).

1- Guanethidine
2- Bretylium

Tyrosine
Metyrosine
Tyrosine hydroxylase
L-Amino acid decarboxylase
Dopa
Tyramine
–COOH
Dopa decarboxylase
Dopamine β-hydroxylase
Dopamine
Octopamine
Dopamine β-hydroxylase
Hydroxylase (from liver)
Norepinephrine
Phenylethanolamine-N-methyltransferase
Epinephrine

**شکل ۵-۶.** بیوسنتز کاتکولامین‌ها، مرحله محدودکننده سرعت، تبدیل تیروزین به دوپا است که می‌تواند توسط متیروزین (آلفا ـ متیل تیروزین) مهار گردد. مسیرهای آلترناتیو که با خط‌چین نشان داده شده‌اند در انسان اهمیت فیزیولوژیک شناخته شده‌ای ندارند. با وجود این تیرآمین و اکتوپامین[1] می‌توانند در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز تجمع یابند.

1- Octopamine

## حاملین برداشت نوروترانسمیتر

همان طور که در فصل ۱ اشاره شد، چندین خانواده بزرگ از پروتئین‌های ناقل شناخته شده‌اند. از این میان، مهم‌ترین آنها خانواده ناقلین ABC **(کاست متصل به ATP)**[1] و SLC (ناقلین Solute) می‌باشند. همان طور که از اسم آنها نیز برمی‌آید، ناقلین ABC، از ATP جهت انتقال استفاده می‌کنند. گروه پروتئین‌های SLC در اغلب موارد ناقلین معکوس هستند و مخزن انرژی آنها جریان سدیم در جهت شیب غلظت خود می‌باشد. این ناقلین حتی، در بعضی موارد ترانسمیترها را در جهت عکس جریان سدیم نیز، جابجا می‌کنند.

**NET**، SLC6A2، ناقل نوراپی‌نفرین، یکی از اعضای خانواده SLC بوده و مشابه ناقلینی است که مسؤول بازجذب دوپامین (**DAT**، SLC6A3) و 5-HT (سروتونین، **SERT**، SLC6A4) در نورون‌هایی که ترانسمیترها را ترشح می‌کنند، می‌باشد. این پروتئین‌های ناقل، در بافت‌ها محیطی و دستگاه اعصاب مرکزی و هر جایی که نورون‌ها این ترانسمیترها را مورد استفاده قرار می‌دهند، واقع شده‌اند.

NET، در عملکرد محیطی کوکائین و آمفتامین، اهمیت دارد. در دستگاه اعصاب مرکزی، NET و SERT، اهداف مهم چندین گروه از داروهای ضدافسردگی می‌باشند (رجوع به فصل ۳۰). مهم‌ترین ترانسمیتر مهاری در CNS (γ- آمینوبوتیریک اسید (GABA)، پیش‌ساز حداقل ۳ ناقل SLC می‌باشد: GAT1، GAT2 و GAT3. GAT1، هدف داروهای ضدتشنج می‌باشد (رجوع به فصل ۲۴). سایر پروتئین‌های SLC، ناقل گلوتامات، عمده‌ترین ترانسمیتر تحریکی CNS می‌باشند.

1- ATP-Binding cassette

نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین، همان گونه که در شکل ۶-۶ نشان داده شده است، می‌توانند توسط آنزیم‌های متعددی متابولیزه شوند. به علت فعالیت بالای مونوآمین اکسیداز در میتوکندری‌های پایانه عصبی، نوراپی‌نفرین حتی در پایانه در حال استراحت نیز تغییر و تبدیل[1] قابل توجهی دارد. از آنجا که محصولات حاصل از متابولیسم در ادرار ترشح می‌شوند، با آنالیز تمام متابولیت‌ها (که گاهی به عنوان VMA و متانفرین‌ها از آنها یاد می‌شوند) در نمونه ادرار ۲۴ ساعته، می‌توان تولید و از بین‌رفتن کاتکولامین‌ها را تخمین زد. به هر حال، متابولیسم، مکانیسم اصلی ختم عمل نوراپی‌نفرینی که به طور فیزیولوژیک از اعصاب نور آدرنرژیک آزاد می‌شود، نیست. خاتمه انتقال نور آدرنرژیک حاصل دو فرآیند است، انتشار ساده به دور از محل از گیرنده (با متابولیسم نهایی در کبد یا پلاسما) و بازجذب به پایانه عصب توسط NET (شکل ۴-۶) یا ورود به سلول‌های گلیال اطراف سیناپس یا دیگر سلول‌ها.

### ناقلین همراه در اعصاب کولینرژیک و آدرنرژیک

همان گونه که اشاره شد، وزیکول‌های کولینرژیک و آدرنرژیک حاوی مواد دیگری علاوه بر ناقل اصلی خود نیز هستند، که گاهی اوقات در همان وزیکول و گاهی اوقات در وزیکول‌های جداگانه‌ای تجمع می‌یابند. بعضی از این موارد که تاکنون شناخته شده‌اند، در جدول ۱-۶ آمده‌اند. بسیاری از این مواد در اعصاب غیرآدرنرژیک، غیرکولینرژیک (که در ادامه توضیح داده می‌شوند)، نیز ناقل اصلی می‌باشند. آنها نقش‌های مختلفی در عملکرد اعصابی که استیل کولین یا نوراپی‌نفرین آزاد می‌کنند، دارند. این مواد در برخی موارد، اثری سریع‌تر یا کندتر اعمال می‌کنند تا اثر ناقل اصلی را تکمیل و یا تعدیل نمایند. آنها در مهار فیدبکی پایانه همان عصب و یا اعصاب مجاور نیز شرکت می‌کنند.

رشد نورون‌ها و بیان ترانسمیترها در نورون‌های خاص یک پروسه دینامیک و پویا است. برای مثال فاکتورهای نوروتروفیک که از ارگان‌های هدف آزاد می‌شوند رشد و تشکیل سیناپس‌ها را شکل می‌دهد. به‌علاوه ترانسمیترهایی که از جمعیت خاصی از نورون‌ها آزاد می‌شود، می‌توانند در پاسخ به فاکتورهای محیطی نظیر چرخه روشنایی ـ تاریکی تغییر می‌کنند.

## گیرنده‌های خودکار

از نظر تاریخچه، آنالیز ارتباط ساختار ـ عملکرد همراه با مقایسه دقیق قدرت آنالوگ‌های آگونیستی و آنتاگونیستی خودکار، به دسته‌بندی انواع گیرنده‌های خودکار به گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی و موسکارینی، و گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا، بتا، و دوپامین منجر شده است (جدول ۲-۶). متعاقب آن، اتصال لیگاندهای نشان‌دار شده با ایزوتوپ، امکان خالص‌سازی و

1- Turnover

Epinephrine
Norepinephrine
Dopamine
MAO
COMT
Dihydroxymandelic acid
Dihydroxyphenylacetic acid
3-Methoxytyramine
Metanephrine
Normetanephrine
Homovanillic acid
3-Methoxy-4-hydroxy-mandelic acid (VMA)

**شکل ۶-۶.** متابولیسم کاتکولامین‌ها توسط کاتکول ـ اُ ـ متیل ترانسفراز (COMT) و مونوآمین اکسیداز (MAO).

مشخص‌کردن ویژگی‌های بسیاری از مولکول‌های گیرنده را فراهم می‌نماید. در حال حاضر زیست‌شناسی مولکولی فناوری‌هائی را برای کشف و بیان ژن‌های کدکننده گیرنده‌های مربوطه در گروه‌های مذکور فراهم می‌نماید (فصل ۲ را ببینید).

انواع اولیه گیرنده‌های استیل کولین زمانی نام‌گذاری شدند که آلکالوئیدهای موسکارین و نیکوتین جهت شناسایی آنها به کار رفتند و **گیرنده‌های نیکوتینی**[۱] و **موسکارینی**[۲] نام گرفتند. در مورد گیرنده‌های مرتبط با اعصاب نورآدرنرژیک استفاده اسامی آگونیست‌ها (نورآدرنالین، فنیل‌افرین، ایزوپروترنول و غیره) کاربردی نبود. بنابراین، اصطلاح **آدرنوسپتور**[۳] به طور گسترده برای توصیف گیرنده‌هایی که به کاتکولامین‌هایی چون نوراپی‌نفرین پاسخ می‌دهند به کار می‌رود. به همین ترتیب، اصطلاح **کولینوسپتور**[۴] نمایانگر گیرنده‌هایی (نیکوتینی و موسکارینی) است که به استیل کولین پاسخ می‌دهند. در آمریکای شمالی گیرنده‌ها به گونه‌ای غیررسمی، به نام اعصابی که به آنها می‌رسیدند خوانده می‌شدند: **گیرنده‌های آدرنرژیک**

1- Nicotinic
2- Muscarinic
3- Adrenoceptor
4- Cholinoceptor

جدول ۲-۶ انواع عمده گیرنده‌های خودکار

| نام گیرنده | محل‌های معمول | نتیجه اتصال به لیگاند |
|---|---|---|
| **گیرنده‌های استیل‌کولین** | | |
| موسکارینی $M_1$ | نورون‌های CNS، نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک، برخی محل‌های پیش سیناپسی | تشکیل $IP_3$ و DAG، افزایش کلسیم داخل سلولی |
| موسکارینی $M_2$ | میوکارد، عضله صاف، برخی محل‌های پیش سیناپسی، نورون‌های CNS | بازکردن کانال‌های پتاسیم، مهار آدنیلیل سیکلاز |
| موسکارینی $M_3$ | غدد برون‌ریز، عروق (عضله صاف و اندوتلیوم)، نورون‌های CNS | مانند اتصال لیگاند به رسپتور $M_1$ |
| موسکارینی $M_4$ | نورون‌های CNS و احتمالاً انتهای عصب واگ | مانند اتصال لیگاند به رسپتور $M_2$ |
| موسکارینی $M_5$ | اندوتلیوم عروقی، به خصوص عروق مغزی؛ نورون‌های CNS | مانند اتصال لیگاند به رسپتور $M_1$ |
| نیکوتینی $N_N$ | نورون‌های پس عقده‌ای، بعضی پایانه‌های پیش سیناپسی کولینرژیک، گیرنده‌های پنتامریک شامل زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$ می‌باشند. | بازکردن کانال‌های $Na^+$-$K^+$، دپلاریزاسیون |
| نیکوتینی $N_M$ | صفحات انتهایی عصبی ـ عضلانی عضلات اسکلتی، گیرنده‌های مشخصی شامل دو زیرواحد نوع $\alpha_1$ و $\beta_1$ به علاوه زیرواحدهای $\gamma$ و $\delta$ | بازکردن کانال‌های $Na^+$-$K^+$، دپلاریزاسیون |
| **گیرنده‌های آدرنرژیک** | | |
| آلفا -۱ | سلول‌های مجری پس سیناپسی، به ویژه عضله صاف | تشکیل $IP_3$ و DAG، افزایش کلسیم داخل سلولی |
| آلفا -۲ | پایانه‌های عصبی پیش سیناپسی آدرنرژیک، پلاکت‌ها، سلول‌های چربی، عضله صاف | مهار آدنیلیل سیکلاز، کاهش cAMP |
| بتا -۱ | سلول‌های مجری پس سیناپسی، به خصوص قلب، سلول‌های چربی، مغز، پایانه عصبی پیش سیناپسی آدرنرژیک و کولینرژیک، دستگاه جنب گلومرولی توبول‌های کلیوی، اپی‌تلیوم جسم مژگانی | تحریک آدنیلیل سیکلاز، افزایش cAMP |
| بتا -۲ | سلول‌های مجری پس سیناپسی به خصوص عضلات صاف و قلبی | تحریک آدنیلیل سیکلاز و افزایش cAMP، فعال‌کردن Gi قلبی تحت شرایط خاص |
| بتا -۳ | سلول‌های مجری پس سیناپسی به‌خصوص سلول‌های چربی؛ قلب | تحریک آدنیلیل سیکلاز و افزایش cAMP[۱] |
| **گیرنده‌های دوپامین** | | |
| $D_1$ ($DA_1$)، $D_5$ | مغز، بافت‌های مجری به خصوص عضله صاف بستر عروق کلیوی | تحریک آدنیلیل سیکلاز و افزایش cAMP |
| $D_2$ ($DA_2$) | مغز و بافت‌های مجری به خصوص عضله صاف، پایانه عصبی پیش سیناپسی | مهار آدنیلیل سیکلاز، افزایش هدایت پتاسیم |
| $D_3$ | مغز | مهار آدنیلیل سیکلاز |
| $D_4$ | مغز، سیستم قلبی ـ عروقی | مهار آدنیلیل سیکلاز |

۱. عملکرد گیرنده $\beta_3$ قلبی به درستی شناخته نشده است اما به نظر نمی‌رسد فعال‌شدن آن به تحریک قدرت و ضربان (rate) قلب بیانجامد.

(یا نور آدرنرژیک) و **کولینرژیک**. رده اصلی گیرنده‌های آدرنرژیک براساس آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی و نیز مبانی ژنومی به دسته‌های **آلفا**، **بتا** و **گیرنده دوپامین** تقسیم می‌شوند. پیدایش داروهای مسدودکننده انتخابی‌تر باعث نامگذاری انواع دیگر، در این دسته‌های عمده شده است، مثلاً در دسته گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا، گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ از نظر آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های انتخابی متفاوتند. مثال‌هایی از این داروهای انتخابی در فصولی‌که در ادامه می‌آیند، آورده شده است.

## نورون‌های غیرآدرنرژیک، غیرکولینرژیک (NANC)[۱]

سال‌هاست پی برده‌اند که بافت‌های مجری خودکار (مانند روده، راه‌های هوایی، مثانه) دارای الیاف عصبی هستند که خصوصیات شیمیایی بافتی الیاف آدرنرژیک یا کولینرژیک را ندارند. هم در الیاف حسی و هم در الیاف حرکتی NANC وجود دارند. گرچه

1- Nonadrenergic, noncholinergic

پپتیدها شایع‌ترین موادی هستند که در انتهای این اعصاب یافت می‌شوند، مواد دیگری چون نیتریک اکساید سنتاز و پورین‌ها نیز در بسیاری از پایانه‌های عصبی حضور دارند (جدول ۱-۶). کاپسایسین[1]، سم نورونی (نوروتوکسین) که مشتق از فلفل قرمز می‌باشد، می‌تواند سبب رهاسازی ناقل (به خصوص ماده P) از این نورون‌ها شود و اگر در دوزهای بالا تجویز گردد ممکن است به تخریب نورون بیانجامد.

در میان سیستم‌هایی که علاوه بر الیاف کولینرژیک و آدرنرژیک حاوی نورون‌های NANC می‌باشند، بیشترین مطالعه بر روی سیستم روده‌ای در دیواره روده انجام شده (شکل ۲-۶)، به عنوان مثال در روده کوچک، این نورون‌ها حاوی یک یا تعدادی از مواد ذیل می‌باشند: نیتریک اکساید سنتاز (با تولید اکسید نیتروژن: NO)، پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین، کوله‌سیستوکینین، داینورفین[2]، انکفالین‌ها، پپتید آزادکننده گاسترین، ۵- هیدروکسی تریپتامین (سروتونین)، نوروپپتید Y، سوماتواستاتین، ماده P و پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق (VIP). بعضی نورون‌ها تا ۵ ناقل متفاوت دارند.

الیاف حسی در سیستم‌های غیرکولینرژیک غیرآدرنرژیک بهتر است به عنوان "حسی - وابران"[3] یا "حسی - عمل‌کننده موضعی"[4] نام گذارده شوند زیرا در صورت تحریک با یک ورودی حسی، قادر به آزادسازی پپتیدهای ناقل هم از خود انتهای حسی و هم شاخه‌های موضعی آکسونی و دیگر شاخه‌های جانبی که به عقده خودکار ختم می‌شوند، می‌باشند. پپتیدها در بسیاری از بافت‌های مجری خودکار، آگونیست‌های قدرتمندی هستند.

## سازمان‌دهی عملکردی فعالیت خودکار

فعالیت اتونوم در سطوح بسیاری از CNS تا سلول اثر کننده تحت تأثیر و تنظیم قرار می‌گیرد. بیشتر تنظیمات، در قالب فیدبک منفی است ولی بعضی مکانیسم‌های دیگر نیز شناخته شده‌اند. فیدبک منفی از اهمیت ویژه‌ای در پاسخ ANS به تجویز داروهای اتونوم، برخوردار است.

### تلفیق مرکزی

دو بخش ANS و سیستم اندوکرین در بالاترین سطوح (مغز میانی و بصل‌النخاع)، ورودی‌های حسی و نیز اطلاعات مراکز بالاتر سیستم عصبی مرکزی، از جمله قشر مغز، با یکدیگر تلفیق می‌شوند. این تداخلات به حدی است که محققین نخست، سیستم پاراسمپاتیک را تروفوتروپیک[5] (یعنی به رشد می‌انجامد) نامیدند که جهت "استراحت و گوارش" استفاده می‌شود و سیستم سمپاتیک را ارگوتروپیک[6] (یعنی به مصرف انرژی می‌انجامد) که برای "جنگ و گریز" فعال می‌شود، نامیدند. گرچه چنین اصطلاحاتی بینش اندکی در مورد مکانیسم‌های دخیل ارائه می‌دهند، اما توصیفاتی ساده فراهم می‌آورند که به بسیاری از اعمال سیستم‌ها قابل اطلاقند (جدول ۳-۶). به عنوان مثال، کندکردن ضربان قلب و تحریک فعالیت گوارشی نمونه‌های اعمال حفظ انرژی پاراسمپاتیک هستند. از طرف دیگر، تحریک قلبی، افزایش قند خون و انقباض عروق سطحی، پاسخ‌های ایجاد شده‌ای توسط سمپاتیک هستند که برای جنگ یا حالت آماده‌باش مناسبند.

در سطحی پایین‌تر از برهمکنش‌ها، همکاری مهمی بین سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک در ساقه مغز، بصل‌النخاع و نخاع وجود دارد. در برخی اعضاء، الیاف حسی همراه با سیستم پاراسمپاتیک، کنترل رفلکسی بر خروجی حرکتی سیستم سمپاتیک اعمال می‌کند. بنابراین الیاف حسی باروسپتور سینوس کاروتید در عصب زبانی - حلقی اثر عمده‌ای بر خروجی سمپاتیک از مرکز وازوموتور اعمال می‌کنند. این مثال با جزئیات بیشتر در ادامه آمده است. به طور مشابه، الیاف حسی پاراسمپاتیک در دیواره مثانه، به طور بارزی خروجی مهاری سمپاتیک به آن عضو را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در سیستم عصبی روده‌ای، الیاف حسی از دیواره روده، هم با سلول‌های حرکتی پیش عقده‌ای و هم پس عقده‌ای که عضله صاف و سلول‌های ترشحی روده‌ای را کنترل می‌کنند، سیناپس می‌کنند (شکل ۲-۶).

### تلفیق عملکرد قلبی ـ عروقی

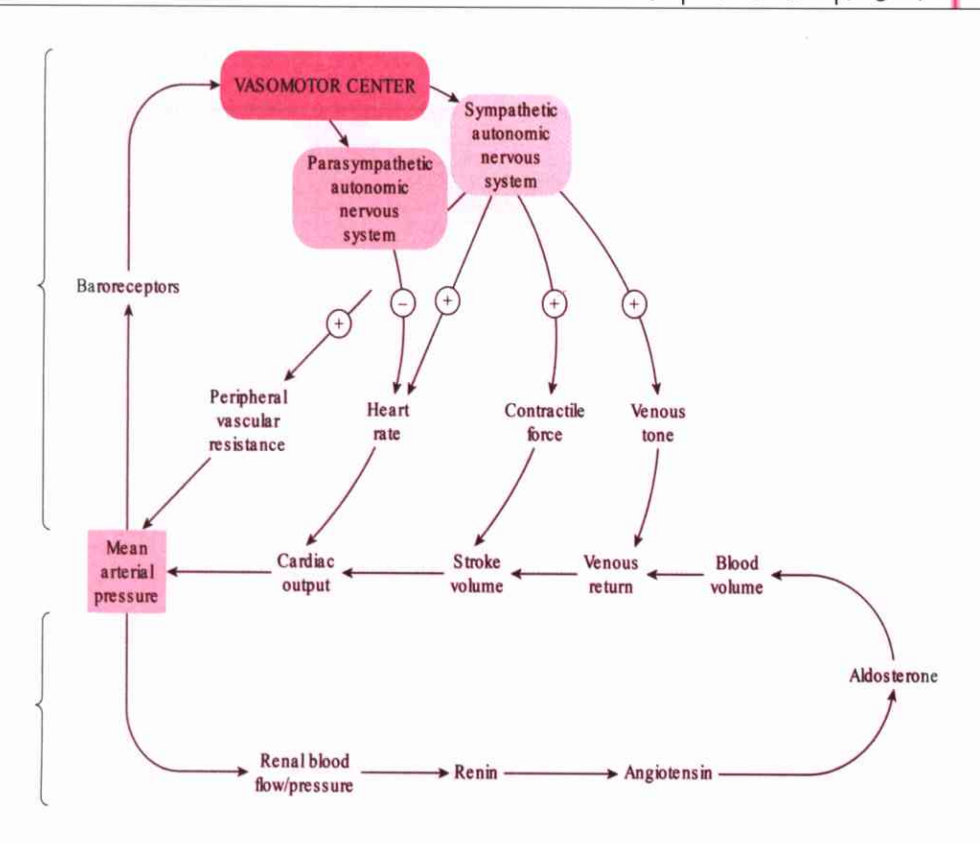
رفلکس‌های خودکار اهمیت ویژه‌ای در فهم پاسخ‌های قلبی - عروقی به داروهای سیستم خودکار دارند. همان گونه که در شکل ۷-۶ نشان داده شده است، فشار متوسط شریانی[7] متغیر اصلی کنترل شده در عملکرد قلبی ـ عروقی است. تغییرات هر متغیری که با فشار متوسط شریانی در ارتباط باشد، (مانند افزایش مقاومت عروق محیطی ناشی از دارو) پاسخ‌های ثانویه قدرتمند هموستازی[8] را بر می‌انگیزد که سعی در جبران تغییرات اعمال شده دارد. پاسخ هموستازی ممکن است جهت کاهش تغییر در فشار متوسط شریانی و از بین‌بردن اثر دارو بر ضربان قلب کافی باشد. تزریق آهسته نوراپی‌نفرین مثال خوبی از این موارد است.

1- Capsaicin
2- Dynorphin
3- Sensory-efferent
4- Sensory-Local effector
5- Trophotropic
6- Ergotropic
7- Mean arterial pressure
8- Homeostatic

جدول ۳-۶ اثرات مستقیم فعالیت اعصاب خودکار بر برخی اعضا ـ اثرات خودکار داروها مشابه این آثار است ولی یکسان نمی‌باشد (متن را ببینید).

| ارگان | تأثیر بر: فعالیت سمپاتیک — عملکرد[1] | فعالیت سمپاتیک — گیرنده[2] | فعالیت پاراسمپاتیک — عملکرد | فعالیت پاراسمپاتیک — گیرنده‌ها[2] |
|---|---|---|---|---|
| **چشم** | | | | |
| عضله شعاعی عنبیه | انقباض | $\alpha_1$ | ... | ... |
| عضله حلقوی عنبیه | ... | ... | انقباض | $M_3$ |
| عضله مژگانی عنبیه | [شل‌شدن] | $\beta$ | انقباض | $M_3$ |
| **قلب** | | | | |
| گره سینوسی دهلیزی | تسهیل عملکرد | $\beta_1$ و $\beta_2$ | کندکردن فعالیت | $M_2$ |
| ضربان‌سازهای نابجا | تسهیل عملکرد | $\beta_1$ و $\beta_2$ | ... | ... |
| قدرت انقباضی | افزایش | $\beta_1$ و $\beta_2$ | کاهش (دهلیزها) | $M_2$ |
| **عروق خونی** | | | | |
| پوست، عروق احشایی | انقباض | $\alpha$ | ... | ... |
| عروق عضله اسکلتی | شل‌شدن | $\beta_2$ | ... | ... |
| | [انقباض] | $\alpha$ | ... | ... |
| | شل‌شدن[3] | $M_3$ | ... | ... |
| اندوتلیوم عروق قلب، مغز و احشاء | ... | ... | رهاکردن EDRF[4] | $M_3$ و $M_5$[5] |
| **عضله صاف برنشیول** | شل‌شدن | $\beta_2$ | انقباض | $M_3$ |
| **دستگاه گوارش** | | | | |
| عضله صاف | | | | |
| دیواره | شل‌شدن | $\alpha_2$[6] و $\beta_2$[6] | انقباض | $M_3$ |
| اسفنکترها | انقباض | $\alpha_1$ | شل‌شدن | $M_3$ |
| ترشح | ... | ... | افزایش | $M_3$ |
| **عضله صاف ادراری ـ تناسلی** | | | | |
| دیواره مثانه | شل‌شدن | $\beta_2$ | انقباض | $M_3$ |
| اسفنکتر | انقباض | $\alpha_1$ | شل‌شدن | $M_3$ |
| رحم (حامله) | شل‌شدن | $\beta_2$ | ... | ... |
| | انقباض | $\alpha$ | انقباض | $M_3$ |
| آلت، وزیکول‌های سمینال | انزال | $\alpha$ | نعوظ | M |
| **پوست** | | | | |
| عضله صاف حرکتی مو | انقباضی | $\alpha$ | ... | ... |
| غدد عرق تنظیم‌کننده حرارت | افزایش | M | ... | ... |
| آپوکرین (استرس) | افزایش | $\alpha$ | ... | .... |
| **اعمال متابولیک** | | | | |
| کبد | گلوکونئوژنز | $\alpha$ و $\beta_2$ | ... | ... |
| کبد | گلیکوژنولیز | $\alpha$ و $\beta_2$ | ... | ... |
| سلول‌های چربی | لیپولیز | $\beta_3$ | ... | ... |
| کلیه | آزادکردن رنین | $\beta_1$ | ... | ... |

۱. اعمال کم اهمیت‌تر در کروشه نشان داده شده‌اند.
۲. نوع مخصوص گیرنده $\alpha$= آلفا، $\beta$= بتا و M= موسکارینی
۳. عضله صاف عروقی در عضله اسکلتی الیاف سمپاتیک کولینرژیک گشادکننده دارد.
۴. اندوتلیوم اغلب عروق خونی در پاسخ به تحریک موسکارینی EDRF، (فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیوم)، آزاد می‌کند که باعث گشادی قابل‌توجه عروق می‌گردد، با این‌وجود، این گیرنده‌های موسکارینی برخلاف گیرنده‌های الیاف کولینرژیک سمپاتیک در عروق خونی عضله اسکلتی، عصبی دریافت نمی‌کنند و تنها به آگونیست‌های موسکارینی در گردش پاسخ می‌دهند.
۵. عروق خونی مغز در پاسخ به فعال‌شدن گیرنده $M_5$ گشاد می‌شوند.
۶. احتمالاً از طریق مهار پیش سیناپسی فعالیت پاراسمپاتیک




شکل ۷-۶ کنترل خودکار هورمونی عملکرد قلبی ـ عروقی. توجه کنید که دو حلقه فیدبکی حضور دارند: حلقه سیستم عصبی خودکار و حلقه هورمونی سیستم عصبی سمپاتیک که ۴ متغیر اصلی را به طور مستقیم متاثر می‌کند: مقاومت عروقی محیطی، ضربان و قدرت قلب، تونیسیته وریدی هم چنین تولید رنین را نیز مستقیماً تنظیم می‌کنند (نشان داده نشده است). سیستم عصبی پاراسمپاتیک، مستقیماً روی ضربان قلب اثر می‌گذارد. آنژیوتانسین II علاوه بر تحریک ترشح آلدوسترون، مستقیماً مقاومت عروق محیطی را بالا برده و اثرات سمپاتیک را تسهیل می‌کند (نشان داده نشده است). اثر خالص فیدبکی هر حلقه، جبران تغییرات فشار متوسط شریانی است. بنابراین، کاهش فشارخون به علت از دست‌دادن خون، افزایش خروجی سمپاتیک و آزادسازی رنین را بر می‌انگیزد. برعکس، بالارفتن فشار به دنبال مصرف داروی تنگ‌کننده عروق، باعث کاهش خروجی سمپاتیک، کاهش رهاسازی رنین و افزایش خروجی پاراسمپاتیک (واگ) می‌گردد.

این فرآورده هم بر عضله قلبی و هم عروقی اعمال اثرات مستقیم می‌کند. این دارو یک تنگ‌کننده عروقی قوی است و با افزایش مقاومت عروقی محیطی، فشار متوسط شریانی را بالا می‌برد. در غیاب کنترل رفلکسی ـ به عنوان مثال در بیماری که پیوند قلب داشته است ـ اثر دارو بر قلب نیز تحریکی است. بدین معنا که ضربان قلب و قدرت انقباضی را بالا می‌برد. با این وجود، در فردی با رفلکس‌های سالم، پاسخ فیدبک منفی بارورسپتور برای افزایش فشار متوسط شریانی سبب افت خروجی سمپاتیک به قلب و افزایش قابل توجه فعالیت پاراسمپاتیک (عصب واگ) در محل ضربان‌ساز قلب می‌شود. چنین پاسخی با واسطه افزایش فعالیت اعصاب بارورسپتور در ناحیه سینوس کاروتید و قوس آئورت روی می‌دهد. افزایش فعالیت بارورسپتوری باعث تغییرات مذکور در سمپاتیک‌های مرکزی و جریان عصب واگ می‌شود. در نتیجه، اثر خالص مقادیر معمولی نوراپی‌نفرین در یک فرد سالم، افزایش قابل توجه مقاومت عروق محیطی، افزایش فشار متوسط شریانی و کندی ثابت ضربان قلب است. کندی ضربان قلب[1] که یک پاسخ رفلکسی جبرانی ناشی از داروست،

1- Bradycardia

جدول ۴-۶ اتورسپتورها، هتروسپتورها و اثرات تنظیمی در انتهای اعصاب در سیناپس‌های محیطی[۱]

| ناقل / تنظیم‌کننده | نوع گیرنده | پایانه‌های عصبی محل یافت شده |
|---|---|---|
| **اثرات مهاری** | | |
| استیل کولین | $M_1$، $M_2$ | آدرنرژیک، سیستم عصبی روده‌ای |
| نوراپی‌نفرین | آلفا -۲ | آدرنرژیک |
| دوپامین | $D_2$، شواهد کمتر برای $D_1$ | آدرنرژیک |
| سروتونین (5-HT) | $5\text{-}HT_1$، $5HT_2$، $5\text{-}HT_3$ | پیش‌عقده‌ای کولینرژیک |
| ATP و ADP | $P_2Y$ | نورون‌های آدرنرژیک خودکار و کولینرژیک ENS |
| آدنوزین | $A_1$ | نورون‌های آدرنرژیک خودکار و کولینرژیک ENS |
| هیستامین | $H_3$، احتمالاً $H_2$ | نوع $H_3$ در نورون‌های آدرنرژیک و سرتونرژیک CNS شناسایی شده‌اند. |
| انکفالین | دلتا (همچنین مو و کاپا) | آدرنرژیک، کولینرژیک ENS |
| نوروپپتید Y | $Y_1$ و $Y_2$ (NPY) | آدرنرژیک و در برخی موارد کولینرژیک |
| پروستاگلاندین $E_1$، $E_2$ | $EP_3$ | آدرنرژیک |
| **اثرات تحریکی** | | |
| اپی‌نفرین | بتا -۲ | آدرنرژیک، کولینرژیک حرکتی سوماتیک |
| استیل کولین | $N_M$ | کولینرژیک حرکتی سوماتیک |
| آنژیوتانسین II | $AT_1$ | آدرنرژیک |

۱. این فهرست پیش زمینه است. بدون شک تعداد ناقل‌ها و محل آنها با تحقیقات بیشتر، افزایش خواهند یافت.

درست عکس اثر مستقیم داروست که با فهم تلفیق عملکرد قلبی - عروقی توسط ANS کاملاً قابل پیش‌بینی می‌باشد.

## تنظیم پیش سیناپسی[۱]

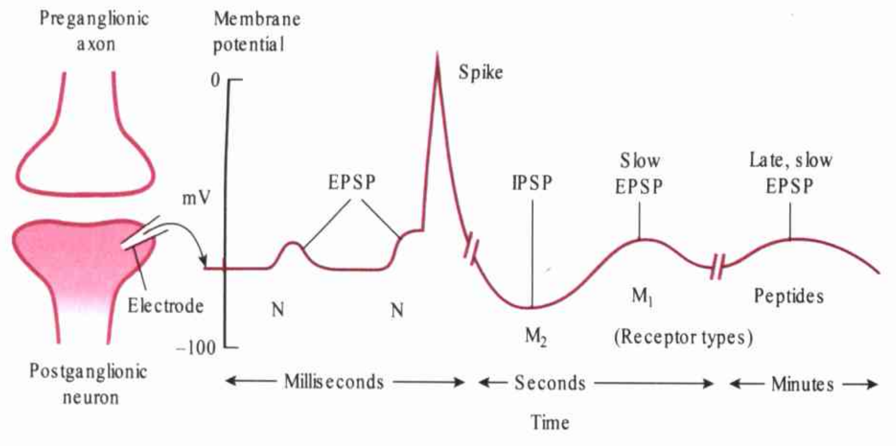
اصل کنترل فیدبک منفی در سطح پیش‌سیناپسی عملکرد خودکار نیز یافت می‌شود. مکانیسم‌های مهم کنترل مهاری پیش سیناپسی از نوع فیدبکی در اغلب انتهاهای عصبی وجود دارند. یک مکانیسم که به خوبی ثابت شده است، گیرنده $\alpha_2$ موجود در پایانه عصبی نوراپی‌نفرین را در بر می‌گیرد. این گیرنده توسط نوراپی‌نفرین و مولکول‌های مشابه تحریک شده و از رهاسازی بیشتر نوراپی‌نفرین از انتهای عصبی جلوگیری می‌کند (جدول ۴-۶). مکانیسم چنین اثر وابسته به پروتئین G، به صورت مهار جریان ورودی کلسیم می‌باشد، که در اتصال وزیکولار و رهاسازی ترانسمیتر، نقش دارد. برعکس، به نظر می‌رسد گیرنده $\beta$ پیش سیناپسی رهاسازی نوراپی‌نفرین از بعضی نورون‌های آدرنرژیک را تسهیل نماید. گیرنده‌های پیش سیناپسی که به ناقل اصلی آزاد شده از انتهای عصبی، پاسخ می‌دهند **اتورسپتور**[۲] خوانده می‌شوند، اتورسپتورها معمولاً مهاری هستند اما علاوه بر اثرات تحریکی گیرنده $\beta$ در فیبرهای نورآدرنرژیک بسیاری از الیاف کولینرژیک به خصوص الیاف حرکتی سوماتیک، اتورسپتورهای تحریکی نیکوتینی دارند.

کنترل آزادسازی ناقل به تعدیل آن توسط خود ناقل محدود نمی‌شود. پایانه‌های عصبی دارای گیرنده‌های تنظیمی نیز می‌باشند که به بسیاری از مواد دیگر نیز پاسخ می‌دهند. این **هتروسپتورها**[۳] ممکن است توسط مواد آزادشده از دیگر پایانه‌های عصبی که با انتهای عصب سیناپس می‌کنند، تحریک شوند. به عنوان مثال، الیاف واگ در میوکارد با پایانه‌های عصبی نور آدرنرژیک سمپاتیک سیناپس کرده و رهاسازی نوراپی‌نفرین را مهار می‌کنند. در یک مسیر دیگر، لیگاندهای این گیرنده‌ها ممکن است از راه خون و یا بافت‌های مجاور به این گیرنده‌ها انتشار یابند. بعضی از ناقل‌ها و گیرنده‌هایی که تاکنون شناسایی شده‌اند در جدول ۴-۶ آورده شده‌اند. تنظیم پیش سیناپسی توسط انواع متعددی از مواد شیمیایی درونزاد، احتمالاً در همه الیاف عصبی رخ می‌دهد.

## تنظیم پس سیناپسی[۴]

تنظیم پس سیناپسی از دو منظر می‌تواند بررسی شود: تنظیم با تأثیر ناشی از فعالیت‌های پیشین بر گیرنده اولیه (که ممکن است

1- Presynaptic
2- Autoreceptor
3- Heteroreceptor
4- Postsynaptic




**شکل ۸-۶.** پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی یا مهاری (IPSP, EPSP) در یک سلول عقده‌ای خودکار نورون پس سیناپسی که با یک الکترود ثبت‌کنندهٔ در سمت چپ نشان داده شده است، دچار تغییرات پتانسیل غشا می‌گردد که به صورت شماتیک نشان داده شده است. این پاسخ با ایجاد دو EPSP به دنبال فعال‌شدن گیرنده نیکوتینی (N) آغاز می‌گردد که اولی به آستانه نمی‌رسد و دومی بیشتر از حد آستانه بوده و باعث تحریک یک پتانسیل عمل می‌شود. پتانسیل عمل با یک IPSP که احتمالاً با فعالیت گیرنده $M_2$ (ممکن است فعال‌شدن گیرنده دوپامین نیز در این فرآیند مؤثر باشد) برانگیخته می‌شود، دنبال می‌گردد. IPSP نیز با یک EPSP کندتر وابسته به $M_1$ دنبال می‌شود. این EPSP نیز گاهی یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی باز هم کندتر ناشی از پپتید را به دنبال دارد.

تعداد گیرنده‌ها را کم یا زیاد کرده و یا آنها را فاقد حساسیت کند، فصل ۲ را ببینید) و تنظیم توسط وقایعی که همزمان اتفاق می‌افتد.

مکانیسم اول در بسیاری از سیستم‌های گیرنده عمل‌کننده به خوبی به ثبت رسیده است. افزایش یا کاهش تعداد گیرنده‌ها در پاسخ به کاهش یا افزایش فعالیت گیرنده‌ها ـ به ترتیب ـ رخ می‌دهد. یک نوع گسترده آن پس از قطع عصب‌گیری بعضی بافت‌ها اتفاق می‌افتد که به افزایش حساسیت ناشی از قطع عصب‌گیری[1] بافت نسبت به فعال‌کننده‌های آن نوع گیرنده منجر می‌شود. به عنوان مثال در ماهیچه اسکلتی، در حالت عادی گیرنده‌های نیکوتینی محدود به مناطق صفحه انتهایی در زیر پایانه عصبی سوماتیک می‌باشند. قطع عصب‌گیری با جراحی به تکثیر قابل توجه گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی در سراسر الیاف عضلانی از جمله نواحی که قبلاً هیچ گونه اتصال حرکتی نداشته‌اند، منجر می‌شود و یک افزایش حساسیت دارویی مرتبط با افزایش حساسیت ناشی از قطع عصب‌گیری، به دنبال مصرف داروهایی که ذخایر ناقل را تخلیه کرده و از فعال‌شدن گیرنده‌های پس سیناپسی برای مدت زمان کافی ممانعت می‌کنند، در بافت‌های مجری خودکار، روی می‌دهد. به عنوان مثال، مصرف طولانی مدت مقادیر بالای رزرپین که یک تخلیه‌کننده نوراپی‌نفرین است، می‌تواند به افزایش حساسیت سلول‌های مجری عضله صاف و قلبی که با الیاف سمپاتیک تخلیه شده عصب‌دهی می‌شدند، بیانجامد.

مکانیسم دوم، شامل تغییر واکنش ناقل اصلی ـ گیرنده با وقایعی که با واسطه همان ناقل یا ناقل‌های دیگر روی گیرنده‌های پس سیناپسی مختلف رخ می‌دهند، می‌باشد. انتقال عقده‌ای مثال خوبی از این پدیده است (شکل ۸-۶). سلول‌های پس عقده‌ای با اتصال لیگاند مناسب به گیرنده استیل کولین نیکوتینی نورونی ($N_N$) فعال می‌شوند (دپلاریزه می‌شوند). پتانسیل پس سیناپسی تحریکی سریع (EPSP)[2] حاصل، اگر به آستانه برسد سبب ایجاد یک پتانسیل عمل می‌شود. این پدیده اغلب با یک پتانسیل متعاقب هیپرپلاریزه (پتانسیل پس سیناپسی مهاری کند (IPSP)[3]) که کوچک‌تر و کندتر اما طولانی‌تر است دنبال می‌شود. این هایپرپلاریزاسیون باعث بازشدن کانال‌های پتاسیم توسط گیرنده‌های کولینرژیک $M_2$ می‌شود. IPSP با یک پتانسیل پس سیناپسی تحریکی کند و کوچک دنبال می‌شود که با بسته‌شدن کانال‌های پتاسیم مرتبط با گیرنده‌های کولینرژیک $M_1$ به وجود می‌آید. در نهایت، یک

1- Denervation supersensitivity
2- Excitatory postsynaptic potential
3- Inhibitory postsynaptic potential

## فارماکولوژی چشم

چشم مثال خوبی برای یک عضو واجد عملکردهای متعدد سیستم عصبی خودکار (ANS) است که این اعمال به واسطه گیرنده‌های خودکار مختلف کنترل می‌شوند. همان گونه که در شکل ۹-۶ نشان داده شده است، اتاقک قدامی، محل بافت‌های مختلفی است که توسط ANS کنترل می‌شوند. این بافت‌ها شامل ۳ ماهیچه مختلف (عضلات گشادکننده و تنگ‌کننده مردمک در عنبیه و عضله مژگانی) و اپی‌تلیوم ترشحی جسم مژگانی می‌باشند.

فعالیت عصب پاراسمپاتیک و مقلدهای کولینی موسکارینی سبب انقباض عضله تنگ‌کننده حلقوی مردمک و عضله مژگانی می‌شود. انقباض عضله تنگ‌کننده مردمک باعث میوز[1] یا کاهش در اندازه مردمک می‌شود. میوز به طور معمول در بیمارانی دیده می‌شود که با مقادیر بالای سیستمیک یا مقادیر پایین موضعی مقلدهای کولینی به خصوص مهارکننده‌های ارگانوفسفاتی کولین استراز مواجهه داشته‌اند. انقباض عضله مژگانی سبب تطابق جهت دید نزدیک می‌شود. انقباض قابل توجه عضله مژگانی که اغلب در مسمومیت با مهارکننده‌های کولین استراز رخ می‌دهد، سیکلو اسپاسم[2] نامیده می‌شود. انقباض عضله مژگانی، شبکه ترابکولار را تحت کشش قرار داده و سوراخ‌های آن را باز می‌کند و جریان مایع زلالیه به داخل کانال اشلم را تسهیل می‌نماید. افزایش این جریان فشار داخل چشم را کاهش می‌دهد که نتیجه مفیدی در مبتلایان به گلوکوم (افزایش فشار داخل چشمی) می‌باشد. تمام این اثرات توسط داروهای مسدودکننده موسکارینی مانند آتروپین جلوگیری شده و یا از بین می‌روند.

گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا باعث انقباض الیاف عضلانی شعاعی گشادکننده مردمک در عنبیه شده و سبب میدریاز [گشادی مردمک] می‌گردند. میدریاز در جریان تخلیه سمپاتیک و زمانی روی می‌دهد که داروهای آلفا ـ آگونیست مانند فنیل افرین به ساک ملتحمه وارد می‌شوند. گیرنده‌های آدرنرژیک بتا در اپی‌تلیوم مژگانی، ترشح زلالیه را تسهیل می‌کنند. مسدودکردن این گیرنده‌ها (با داروهای مسدودکننده بتا) با کاهش فعالیت ترشحی، فشار را کم کرده و درمان دیگری برای گلوکوم فراهم می‌آورد.

1- Miosis 2- Cyclospasm

EPSP تأخیری و بسیار کند ممکن است توسط پپتیدهای آزاد شده از الیاف دیگر برانگیخته شود. این پتانسیل‌های کند، سبب تعدیل پاسخگویی سلول پس سیناپسی به تحریک بعدی عصب پیش‌سیناپسی تحریکی اولیه می‌شوند (فصل ۲۱ را برای مثال‌های بیشتر ببینید).

## تعدیلات فارماکولوژیک عملکرد خودکار

از آنجا که فرآیند انتقال، مکانیسم‌های متعددی در بخش‌های مختلف ANS دارد، برخی داروها اثرات بسیار اختصاصی دارند، در حالی که عملکرد بقیه کمتر انتخابی است. خلاصه‌ای از مراحل انتقال ایمپالس از سیستم عصبی مرکزی به سلول‌های مجری خودکار در جدول ۵-۶ آمده است. داروهایی که پیشروی پتانسیل عمل را مسدود می‌کنند (بی‌حس‌کننده‌های موضعی و بعضی سموم طبیعی) بسیار غیرانتخابی عمل می‌کنند، زیرا بر فرآیندی اعمال اثر می‌کنند که در همه نورون‌ها مشابه است. از طرف دیگر، داروهایی که بر فرآیندهای بیوشیمیایی سنتز ناقل و ذخیره آن، اثر می‌کنند انتخابی‌ترند، زیرا فرآیندهای بیوشیمیایی انتقال آدرنرژیک بسیار متفاوت از کولینرژیک است. فعال یا مسدودشدن گیرنده‌های سلول‌های مجری، حداکثر انعطاف و انتخابی‌بودن اثر ناشی از داروهای رایج و در دسترس می‌باشد. گیرنده‌های آدرنرژیک به آسانی از گیرنده‌های کولینرژیک تشخیص داده می‌شوند. به علاوه انواع اختصاصی گیرنده‌ها در هر دسته عمده می‌توانند به صورت انتخابی فعال یا مسدود شوند. در کادر فارماکولوژی چشم، چند مثال آورده شده است. حتی در آینده ممکن است خاصیت انتخابی داروها بیشتر شده و داروهایی به کار روند که مراحلی بعد از گیرنده‌های شناخته شده فعلی را (برای مثال گیرنده‌هایی از نوع پیامبرهای ثانویه) هدف قرار دهند.

۴ فصل آتی مثال‌های بیشتری از این تنوع فرآیندهای کنترل خودکار را ارائه می‌دهند.

**جدول ۵-۶ مراحل انتقال خودکار: آثار داروها**

| فرآیند متأثر | مثال دارویی | محل | عملکرد |
|---|---|---|---|
| گسترش پتانسیل عمل | بی‌حس‌کننده‌های موضعی، تترودوتوکسین (Tetrodotoxin)[1]، ساکسیتوکسین (Saxitoxin)[2] | آکسون‌های عصبی | کانال‌های سدیم را مسدود می‌کند هدایت را مسدود می‌کند. |
| سنتز ناقل (ترانسمیتر) | همی‌کولینیوم | پایانه‌های اعصاب کولینرژیک: غشا | بازجذب کولین را مسدود کرده و سنتز را کند می‌نماید. |
| | آلفا-متیل تیروزین (متی‌روزین) | پایانه‌های اعصاب آدرنرژیک و مرکز آدرنال: سیتوپلاسم | تیروزین هیدروکسیلاز را مهار نموده و سنتز کاتکول آمین‌ها را مهار می‌کند. |
| ذخیره‌شدن ناقل | وزامیکول | وزیکول‌های پایانه‌های کولینرژیک (VAT) | از ذخیره‌شدن جلوگیری می‌کند، تخلیه می‌کند. |
| | رزرپین | وزیکول‌های پایانه‌های آدرنرژیک (VmAT) | از ذخیره‌شدن جلوگیری می‌کند، تخلیه می‌کند. |
| رهاسازی ناقل | بسیاری[3] | گیرنده‌های غشاء پایانه عصبی | رهاسازی را تنظیم می‌کند. |
| | امگا-کونوتوکسین GVIA[4] | کانال‌های کلسیم پایانه عصبی | رهاسازی ناقل را کاهش می‌دهد. |
| | آلفا-لاتروتوکسین[5] | وزیکول‌های کولینرژیک و آدرنرژیک | باعث رهاسازی انفجاری ناقل می‌شود. |
| | تیرآمین، آمفتامین | پایانه‌های عصبی آدرنرژیک | رهاسازی ناقل را افزایش می‌دهد. |
| | سم بوتولینوم | وزیکول‌های کولینرژیک | مانع رهاسازی می‌شود. |
| بازجذب ناقل بعد از رهاسازی | کوکائین، ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و ضدافسردگی‌های SNRIs[6] | پایانه‌های عصبی آدرنرژیک، NET | بازجذب را مهار می‌کند، اثر ناقل را بر روی گیرنده‌های پس سیناپسی افزایش می‌دهد. |
| فعال‌کردن یا مسدودکردن گیرنده | نوراپی‌نفرین | رسپتورهای اتصالات آدرنرژیک | به رسپتورهای آلفا متصل شده و سبب انقباض می‌شود. |
| | فنتولامین | رسپتورهای اتصالات آدرنرژیک | به رسپتورهای آلفا متصل شده و از فعال‌شدن آنها جلوگیری می‌کند. |
| | ایزوپروترنول | رسپتورهای اتصالات آدرنرژیک | به رسپتورهای بتا متصل شده و آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کند. |
| | پروپرانولول | رسپتورهای اتصالات آدرنرژیک | به رسپتورهای بتا متصل شده و از فعال‌شدن آنها جلوگیری می‌کند. |
| | نیکوتین | گیرنده‌های اتصالات کولینرژیک نیکوتینی (عقده‌های خودکار، صفحه‌های انتهایی عصبی عضلانی) | به گیرنده‌های نیکوتینی متصل شده، کانال یونی را در غشا پس سیناپسی باز می‌کند. |
| | توبوکورارین | صفحه‌های انتهایی عصبی عضلانی | از فعال‌شدن جلوگیری می‌کند. |
| | بتانکول | گیرنده‌ها، سلول‌های مجری پاراسمپاتیک (عضله صاف، غدد) | به گیرنده‌های موسکارینی متصل شده و آن‌ها را فعال می‌کند. |
| | آتروپین | گیرنده‌ها، سلول‌های مجری پاراسمپاتیک | به گیرنده‌های موسکارینی متصل شده و از فعال‌شدن جلوگیری می‌کند. |
| غیرفعال‌سازی آنزیمی ناقل | نئوستیگمین | سیناپس‌های کولینرژیک (استیل کولین استراز) | آنزیم را مهار کرده و عمل ناقل را طولانی کرده و شدت می‌بخشد. |
| | ترانیل سیپرومین | پایانه‌های عصبی آدرنرژیک (مونوآمین اکسیداز) | آنزیم را مهار کرده و ذخیره ناقل را افزایش می‌دهد. |

۱. سم ماهی Puffer، California newt

۲. سم Gonyaulax (red tide organism)

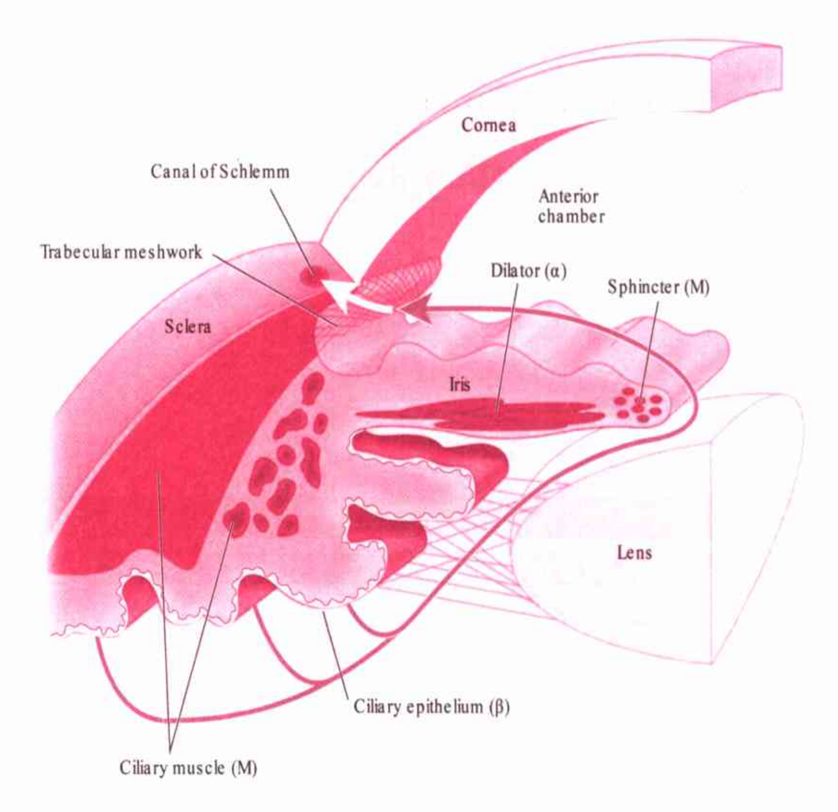
۳. نوراپی‌نفرین، دوپامین، استیل کولین، آنژیوتانسین II، پروستاگلاندین‌های مختلف و غیره

۴. سم حلزون‌های دریایی جنس Conus

۵. زهر عنکبوت بیوه سیاه

۶. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین

VAT= ناقلین همراه وزیکول‌ها؛ VMAT= ناقلین مونوآمین وزیکولی؛ NET= ناقلین نوراپی‌نفرین




شکل ۹-۶. ساختمان‌های اتاقک قدامی چشم. بافت‌های تحت اثر قابل توجه خودکار و گیرنده‌های ANS مربوطه در این طرح شماتیک نشان داده شده‌اند. مایع زلالیه توسط اپی‌تلیوم جسم مژگانی ترشح شده، از طریق شبکه ترابکولار به فضای جلوی عنبیه جریان می‌یابد. از طریق کانال اشلم خارج می‌شود (پیکان). مسدودشدن گیرنده‌های آدرنرژیک بتای اپی‌تلیوم مژگانی سبب کاهش ترشح مایع می‌شود. عروق خونی صلبیه (نشان داده نشده‌اند) نیز تحت کنترل خودکار بوده و بر تخلیه مایع اثر می‌گذارند.

## پاسخ مطالعه مورد

متامفتامین به انتهای اعصاب آدرنرژیک وارد شده و سبب رهاسازی ذخایر نوراپی‌نفرین می‌شود. این دارو سبب انقباض عروقی وابسته به دوز شده و تأثیراتی بر سیستم عصبی مرکزی می‌گذارد که از آن جهت سبب سوءمصرف آن می‌شود. این دارو همچنین سبب بروز تاکی‌کاردی می‌شود که وابسته به میزان نوراپی‌نفرین آزاد شده در قلب با سیستم گردش خون می‌باشد. افزایش فشارخون ناشی از انقباض عروقی به‌طور طبیعی سبب برادی‌کاردی، با واسطه عصب واگ، (شکل ۷-۶) می‌شود. در این بیمار که پیوند قلب داشته است. عصب‌دهی قلبی ممکن است کامل باشد اما ممکن است ایمپالس‌های عصب واگ به گره پیشاهنگ نرسد. در چنین بیماری ضربان قلب در قالب فرکانس ذاتی گره سینوسی دهلیزی، یعنی ۱۰۰ تا ۱۱۰ ضربان، باقی می‌ماند. درصورتی که داروی منقبض‌کننده عروق خاصیت تحریک‌کنندگی (آگونیست) گیرنده $\beta$ را داشته باشد (که نوراپی‌نفرین دارای این ویژگی است) ضربان قلب ممکن است بیشتر از پیش افزایش یابد. بازیابی و بهبودی اعصاب قلبی ممکن است ماه‌ها طول کشیده و حتی گاهی تا آخر عمر کامل نشود.

فصل



# داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های کولینرژیک و داروهای مهارکننده کولین استراز

## مطالعه مورد

حوالی بعد از ظهر مردی کشاورز ۴۳ ساله به بخش اورژانس آورده می‌شود؛ وی قادر به چیدن سبزیجات نبوده است. تلوتلو می‌خورد و همکارش او را نگه می‌دارد. دچار اختلال در صحبت‌کردن و بلعیدن است، تاری دید دارد و چشم‌هایش پر از اشک می‌باشد. همکارش اذعان دارد که وی در مزرعه‌ای کار می‌کرده است که به تازگی و صبح هنگام با سمی سمپاشی شده که بویی شبیه سولفور داشته است بوده، وی ۳ ساعت پس از آغاز کار دچار احساس سنگینی در قفسه سینه و سپس دنبال آن تنگی نفس شده و قبل از آن که دچار کاهش هوشیاری شود از همکارانش کمک خواسته است.

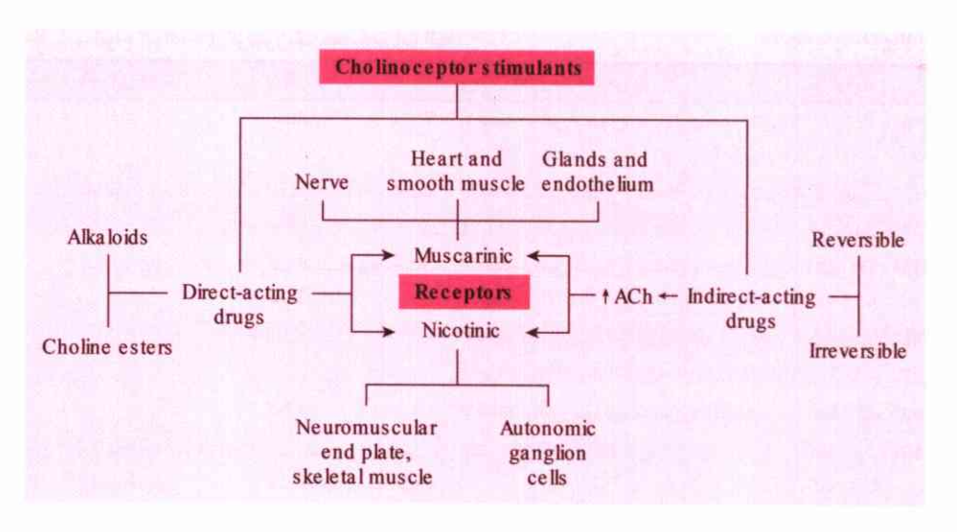
شما برای ارزیابی و درمان این فرد چه می‌کنید؟ چه اقداماتی در مورد همکار وی باید انجام شود؟

محرک‌های گیرندهٔ استیل کولین و مهارکننده‌های کولین استراز روی هم رفته گروهی بزرگ از داروها را تشکیل می‌دهند که عمل استیل کولین را تقلید می‌کنند (عوامل مقلد کولین[1]) (شکل ۱-۷). محرک‌های کولینرژیک از نظر فارماکولوژیکی با توجه به طیف عملکردی، طبقه‌بندی می‌شوند که به نوع گیرندهٔ فعال شده - نیکوتینی یا موسکارینی - وابسته‌اند. این داروها از روی مکانیسم عملکردشان نیز دسته‌بندی می‌شوند زیرا برخی مستقیماً به گیرنده‌های کولینرژیک متصل می‌شوند (و آنها را فعال می‌کنند) در حالی که سایرین به طور غیرمستقیم با مهار هیدرولیز استیل کولین درونزاد عمل می‌کنند.

## طیف عملکرد داروهای مقلد کولین

مطالعات اولیهٔ سیستم عصبی پاراسمپاتیک نشان دادند که آلکالوئید **موسکارین** اثرات تحریک عصب پاراسمپاتیک را تقلید می‌کند؛ بدین معنی که اثرات آنها **مقلد پاراسمپاتیک** بودند. استفاده از موسکارین در عقده‌ها و بافت‌های مجری خودکار (ماهیچه صاف، قلب، غدد برون‌ریز) نشان داد که عمل مقلد پاراسمپاتیکی این آلکالوئید با اثر بر گیرنده‌های سلول‌های مجری اتفاق می‌افتد و نه عقده‌ها. بنابراین، اثرات خود استیل کولین و دیگر داروهای مقلد کولین در محل اتصال‌های عصبی با سلول‌های مجری، اثرات پاراسمپاتیک نامیده می‌شود که گیرنده‌های موسکارینی انجام می‌دهند. بالعکس، غلظت‌های پایین آلکالوئید **نیکوتین**، عقده‌های خودکار و اتصال‌های عصبی - عضلانی عضلهٔ اسکلتی را تحریک کرد، و بر سلول‌های مجری خودکار چندان اثری نداشت. بنابراین گیرنده‌های عقده‌ای و عضلهٔ اسکلتی، نیکوتینی نام گرفتند. بعدها که استیل کولین به عنوان ناقل فیزیولوژیک هر دو گیرنده نیکوتینی و موسکارینی شناخته شد، این گیرنده‌ها به عنوان انواع گیرنده‌های کولینرژیک معرفی شدند.

1- Cholinomimetic




**شکل ۱-۷.** گروه‌های عمده داروهای فعال‌کننده گیرنده‌های کولینرژیک، گیرنده‌ها و بافت‌های هدف. ACh و استیل کولین.

گیرنده‌های کولینرژیک به خاطر مکانیسم‌های انتقال پیام ازطریق ترانس ممبران، جزو خانواده‌های متصل به پروتئین G (موسکارینی) و یا کانال یونی (نیکوتینی) هستند. گیرنده‌های موسکارینی دارای ۷ بخش[1] ترانس ممبران هستند که حلقهٔ سیتوپلاسمی سوم آنها با پروتئین G جفت شده است به عنوان انتقال‌دهنده عمل می‌کند (شکل ۱۱-۲ را ببینید). این گیرنده‌ها، تولید پیامبر ثانویه داخل سلولی را تنظیم کرده و ازطریق پروتئین‌های G، کانال‌های یونی خاصی را تغییر می‌دهند. انتخابی بودن آگونیست‌ها توسط نوع گیرنده‌های موسکارینی و پروتئین‌های G موجود در سلول موردنظر تعیین می‌گردد (جدول ۱-۷). گیرنده‌های موسکارینی که در سلول بیان می‌شوند دایمرها و یا اولیگومرهایی را تشکیل می‌دهند که به‌نظر می‌رسد عملکرد آنها در گیرنده حرکت بین‌شبکه آندوپلاسمی و غشاء پلاسمایی است. لیگاندهای آگونیست و یا آنتاگونیست پیام خود را ازطریق تغییر در نسبت گیرنده‌های مونومریک و اولیگومریک القا می‌کنند. گیرنده‌های موسکارینی روی غشای پلاسمایی سلول‌های در سیستم عصبی مرکزی و عقده‌ها واقع شده‌اند (شکل ۸-۶ را ببینید) همچنین روی بافت‌هایی که با سیستم پاراسمپاتیک عصب‌دهی‌شده و با این اعصاب عصب‌دهی نمی‌شوند، مانند سلول‌های اندوتلیال، (جدول ۱-۷)، و بافت‌هایی که توسط اعصاب سمپاتیک پس عقده‌ای کولینرژیک عصب‌دهی می‌شوند.

گیرنده‌های نیکوتینی بخشی از یک پلی‌پپتید ترانس ممبران هستند که زیر واحدهای آنها، کانال‌های یونی انتخابی کاتیون را تشکیل می‌دهند (شکل ۹-۲ را ببینید). این گیرنده‌ها روی غشاء پلاسمایی سلول‌های پس عقده‌ای در همه عقده‌های خودکار، غشای پلاسمایی ماهیچه‌هایی که توسط الیاف سوماتیک حرکتی عصب‌دهی می‌شوند و بعضی نورون‌های سیستم عصبی مرکزی واقع شده‌اند (شکل ۱-۶ را ببینید).

مقدار کافی از محرک‌های غیرانتخابی گیرنده‌های کولینرژیک می‌تواند تغییرات قابل توجه و بسیار گسترده در عمل اعضا ایجاد کند زیرا استیل کولین محل‌های عمل متعددی دارد که قادر است در آنجا اثرات مهاری و تحریکی خود را اعمال کند. خوشبختانه، داروهای موجود، درجاتی از انتخابی‌بودن را دارند به گونه‌ای که می‌توان اثرات دلخواه را بدون عوارض جانبی و یا حداقل عوارض جانبی ایجاد کنند.

انتخابی‌بودن عمل دارو به عوامل بسیاری بستگی دارد. بعضی داروها به طور انتخابی گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی را تحریک می‌کنند. بعضی عوامل، ترجیحاً گیرنده‌های نیکوتینی را در اتصالات عصبی ـ عضلانی تحریک کرده و اثر کم‌تری بر گیرنده‌های نیکوتینی عقده‌ها دارند. انتخابی‌بودن عضو نیز با استفاده از راه‌های تجویز مناسب قابل دست‌یابی است («انتخابی‌بودن فارماکوکینتیکی»). به عنوان مثال، محرک‌های موسکارینی می‌توانند به طور موضعی در سطح چشم استفاده شوند و عملکرد چشمی را تغییر دهند در حالی که حداقل اثرات سیستمیک را دارند.

1- Domain

جدول ۱-۷ انواع گیرنده‌های کولینرژیک و خصوصیات آنها

| نوع گیرنده | نام‌های دیگر | محل | ویژگی‌های ساختمانی | مکانیسم پس از گیرنده |
|---|---|---|---|---|
| $M_1$ | | اعصاب | ۷ قطعه ترانس ممبران، متصل به پروتئین Gq/11 | آبشار $IP_3$، DAG |
| $M_2$ | $M_2$ قلبی | قلب، اعصاب ماهیچه صاف | ۷ قطعه ترانس ممبران، متصل به پروتئین Gi/O | مهار تولید cAMP و فعال‌کردن کانال‌های $K^+$ |
| $M_3$ | | غدد، ماهیچه صاف اندوتلیوم | ۷ قطعه ترانس ممبران، متصل به پروتئین Gq/11 | آبشار $IP_3$، DAG |
| $M_4$ | | CNS | ۷ قطعه ترانس ممبران، متصل به پروتئین Gi/O | مهار تولید cAMP |
| $M_5$ | | CNS | ۷ قطعه ترانس ممبران، متصل به Gq/11 | آبشار $IP_3$ و DAG |
| $N_M$ | نوع ماهیچه‌ای، گیرنده صفحه انتهایی | اتصال عصبی - عضلانی ماهیچه اسکلتی | پنتامر[۱] $[(\alpha1)_2\beta1\delta\gamma)]$ | کانال یونی دپلاریزه‌کننده $Na^+$، $K^+$ |
| $N_N$ | نوع نورونی، گیرنده عقده‌ای | CNS، جسم سلولی پس‌عقده‌ای، دندریت‌ها | پنتامر فقط با زیرواحدهای $\alpha$ و $\beta$ مانند $\alpha3\alpha5(\beta2)_3$ (ganglia) یا $(\alpha4)_2(\beta_2)_3$ (CNS) | کانال یونی دپلاریزه‌کننده $Na^+$، $K^+$ |

۱. ساختار پنتامری در ارگان الکریکی Torpedo و عضله جنین پستانداران، دارای دو زیرواحد و یک زیرواحد از هر کدام از زیرواحدهای $\beta_1$، $\delta$ و $\gamma$ می‌باشند. تعداد هر زنجیره کنار آن زیرنویس شده است مانند $[(\alpha1)_2\beta1\delta\gamma)]$. در عضله‌های بزرگسالان، زیرواحد $\gamma$ با یک زیرواحد ۴ تعویض می‌شود. دوازده گیرنده‌های نیکوتینی نورونی با نه زیرواحد $\alpha$ ($\alpha2$-$\alpha10$) و سه زیرواحده ($\beta2$-$\beta4$) وجود دارد. ترکیب زیرواحد در بافت‌های پستانداران مختلف، متفاوت می‌باشد.

DAG= دی‌آسیل گلیسرول؛ $IP_3$= اینوزیتول تری‌فسفات.

## شیوه عمل داروهای مقلد کولین

عوامل مقلد کولین با عمل مستقیم به گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی متصل شده و آن‌ها را فعال می‌کنند (شکل ۱-۷). عواملی که غیرمستقیم عمل می‌کنند اثرات اصلی خود را با مهار استیل کولین استراز اعمال می‌کنند که خود استیل کولین را به کولین و استیک اسید هیدرولیز می‌کند (شکل ۳-۶ را ببینید). داروهای دارای عملکرد غیرمستقیم، با مهار استیل کولین استراز، غلظت استیل کولین درونزاد را در شکاف سیناپسی و اتصالات عصب با سلول مجری، افزایش می‌دهند. این داروها به طور عمده در محل‌هایی عمل می‌کنند که استیل کولین به صورت فیزیولوژیک آزاد می‌شود، عمل کرده و بنابراین تقویت‌کننده‌های[۱] استیل کولین، درونزاد می‌باشند.

برخی مهارکننده‌های کولین استراز، بوتیریل کولین استراز (کولین استراز کاذب) را نیز مهار می‌کنند. با این وجود، مهار بوتیریل کولین استراز نقش اندکی در عمل داروهای مقلد کولین با اثر غیرمستقیم ایفا می‌کند زیرا این آنزیم در ختم فیزیولوژیک عملکرد استیل کولین سیناپسی اهمیت ندارد. بعضی مهارکننده‌های کولین استراز ۴ ظرفیتی مانند نئوستیگمین عملکرد مستقیم اندکی دارند به گونه‌ای که علاوه بر مسدودکردن کولین استراز، گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی عصبی عضلانی را نیز فعال می‌کنند.

## ■ فارماکولوژی پایه محرک‌های گیرنده کولینرژیک با عمل مستقیم

داروهای مقلد کولین با عمل مستقیم می‌توانند برپایهٔ ساختار شیمیایی خود به دو دسته استرهای کولین (شامل استیل کولین) و آلکالوئیدها (مانند نیکوتین و موسکارین) تقسیم شوند. تعداد کمی از این داروها برای گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی بسیار انتخابی هستند. هر چند که از لحاظ بالینی مفید هستند، اما هیچ کدام از این داروها جهت انواع زیر گروه‌های گیرنده در هر کلاس، انتخابی نیستند.

1- Amplifiers

## شیمی و فارماکوکینتیک

A. ساختار

۴ استرکولین مهم تحت مطالعه‌های وسیع در شکل ۲-۷ نشان داده شده‌اند به خاطر گروه آمونیوم ۴ ظرفیتی همیشه باردار، آنها نسبتاً نامحلول در چربی‌اند. بسیاری از داروهای مقلد کولین طبیعی و صناعی بسیاری شناخته شده‌اند که کولین استراز نیستند؛ تعدادی از آن‌ها در شکل ۳-۷ نشان داده شده‌اند. گیرنده موسکارینی از نظر شکل فضایی لیگاندها بسیار انتخابی است: به گونه‌ای که فرم S بتانکول ۱۰۰۰ برابر قوی‌تر از فرم R آن است.

B. جذب، توزیع و متابولیسم

از آنجایی که، استرهای کولین، آب دوست‌اند، بسیار کم جذب شده و به ندرت در سیستم عصبی مرکزی توزیع می‌گردند. اگر چه همه آن‌ها در دستگاه گوارش هیدرولیز می‌شوند (و از راه

$$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$$

**Acetylcholine**

$$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-N^+(CH_3)_3$$

**Methacholine (acetyl-β-methylcholine)**

$$H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_3$$

**Carbachol (carbamoylcholine)**

$$H_2N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\underset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-CH_2-N^+(CH_3)_3$$

**Bethanechol (carbamoyl-β-methylcholine)**

شکل ۲-۷. ساختار مولکولی ۴ استرکولین. استیل کولین و متاکولین به ترتیب استرهای استیک اسید کولین و بتا ـ متیل کولین هستند. کرباکول و بتانکول استرهای کاربامیک اسید همان الکل‌ها می‌باشند.

خوراکی کم‌تر فعالند)، اما در مستعدبودن به هیدرولیز توسط کولین استراز به طور قابل توجهی متفاوتند. استیل کولین بسیار سریع هیدرولیز می‌شود (فصل ۶ را ببینید)؛ به گونه‌ای که مقادیر بالایی از آن باید به صورت وریدی تزریق شود تا غلظت‌های کافی حاصل شده و اثرات قابل مشاهده ایجاد گردد. تزریق بسیار سریع (یکجا) داخل وریدی، اثر مختصری حدود ۲۰-۵ ثانیه دارد، حال آن که تزریق زیرجلدی و عضلانی فقط اثرات موضعی ایجاد می‌کنند. متاکولین[1] به هیدرولیز مقاوم‌تر است و استرهای کاربامیک اسید، کرباکول[2] و بتانکول[3] باز هم به هیدرولیز توسط کولین استراز مقاوم‌تر بوده و به همین دلیل عملکرد طولانی‌تری دارند. گروه بتا ـ متیل (متاکولین، بتانکول) قدرت این داروها را برای گیرنده‌های نیکوتینی کاهش می‌دهند (جدول ۲-۷).

آلکالوئیدهای طبیعی سه ظرفیتی مقلد کولین (پیلوکارپین[4])، نیکوتین، لوبلین[5]، شکل ۳-۷) به خوبی از اکثر محل‌های تجویز جذب می‌گردند. نیکوتین مایع بوده و به اندازه کافی محلول در چربی است و از طریق پوست جذب می‌شود. موسکارین که یک آمین چهار ظرفیتی است کمتر از آمین‌های ۳ ظرفیتی به طور کامل از دستگاه گوارش جذب می‌شود اما با این وجود در صورت خورده‌شدن مثلاً در قارچ‌های خاص و ورود به مغز، سمی است. لوبلین یک مشتق گیاهی مشابه نیکوتین است. این آمین‌ها به طور عمده کلیه‌ها ترشح می‌کنند. اسیدی‌شدن، ادرار کلیرانس آمین‌های ۳ حلقه‌ای را افزایش می‌دهد (فصل ۱ را ببینید).

## فارماکودینامیک

A. مکانیسم عمل

فعال‌شدن سیستم عصبی پاراسمپاتیک عملکرد عضو را با دو مکانیسم عمده تغییر می‌دهد: اول آن که، استیل کولین آزاد شده از اعصاب پاراسمپاتیک، گیرنده‌های موسکارینی سلول‌های مجری را فعال کرده و عملکرد عضو را مستقیماً تغییر می‌دهد. در مکانیسم دوم، استیل کولین آزاد شده از اعصاب پاراسمپاتیک با گیرنده‌های موسکارینی پایانه‌های عصبی برهمکنش داده و آزادشدن ناقلین آن‌ها را مهار می‌کند. با این مکانیسم، آزاد شدن استیل کولین و نیز آگونیست‌های موسکارینی در گردش، با تنظیم اثرات سیستم‌های عصبی سمپاتیک، پاراسمپاتیک و احتمالاً سیستم‌های غیرآدرنرژیک، غیرکولینرژیک (NANC)، به طور غیرمستقیم عملکرد عضو را تغییر می‌دهند.

همان گونه که در فصل ۶ اشاره شد، انواع گیرنده‌های

1- Methacholine
2- Carbachol
3- Bethanechol
4- Pilocarpine
5- Lobeline

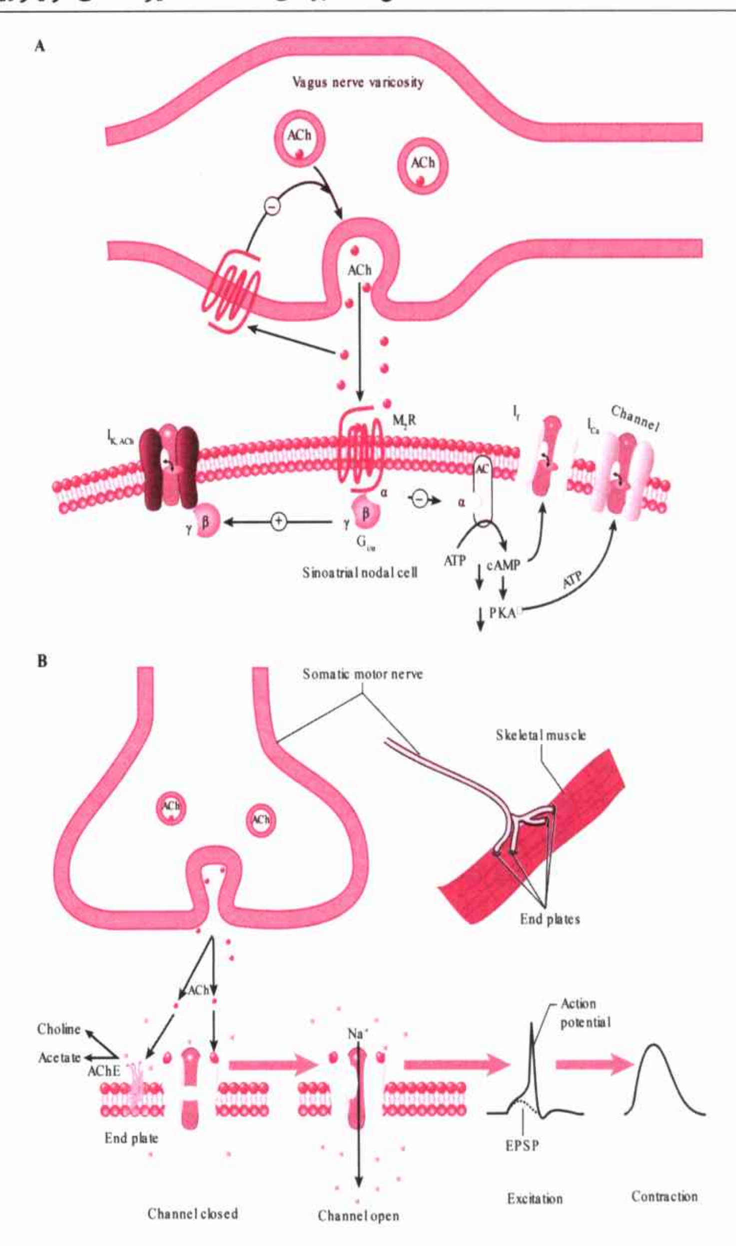
**شکل ۳-۷.** ساختار برخی از آلکالوئیدهای مقلد کولین.

**جدول ۲-۷ خصوصیات استرهای کولین**

| استرکولین | حساسیت به کولین استراز | عملکرد موسکارینی | عملکرد نیکوتینی |
|---|---|---|---|
| استیل کولین کلراید | ++++ | +++ | +++ |
| متاکولین کلراید | + | ++++ | هیچ |
| کرباکول کلراید | قابل چشم‌پوشی | ++ | +++ |
| بتانکول کلراید | قابل چشم‌پوشی | ++ | هیچ |

موسکارینی با مطالعهٔ اتصال مواد به آنها، شناسایی و نیز کلون شده‌اند. با فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی، وقایع سلولی متعددی رخ می‌دهند که یک یا چند مورد آن‌ها ممکن است به عنوان پیامبرهای ثانوی فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی محسوب شوند. به نظر می‌رسد تمام گیرنده‌های موسکارینی از نوع جفت شده با پروتئین G باشند (فصل ۲ و جدول ۱-۷ را ببینید). اتصال آگونیست موسکارینی، $M_1$، $M_3$ و $M_5$ آبشار اینوزیتول تری‌فسفات ($IP_3$) و دی‌آسیل گلیسرول (DAG) را فعال می‌کند. برخی شواهد حاکی از آنند که DAG در بازکردن کانال‌های کلسیم نقش دارد، $IP_3$ نیز کلسیم را از شبکه آندوپلاسمی و سارکوپلاسمی آزاد می‌کند. آگونیست‌های موسکارینی غلظت cGMP سلولی را نیز افزایش می‌دهند. فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی، جریان پتاسیم را از ترانس ممبران سلول قلبی افزایش (شکل ۴A-۷) و در سلول‌های ماهیچه صاف و عقده‌ها، کاهش می‌دهند. این اثر با اتصال مستقیم یک زیرواحد $\beta\gamma$ پروتئین G فعال به کانال، انجام می‌گیرد. در نهایت فعال‌شدن گیرنده $M_2$ و $M_4$ موسکارینی در برخی بافت‌ها (مانند قلب و روده) فعالیت آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند. به علاوه، آگونیست‌های موسکارینی فعال‌شدن آدنیلیل سیکلاز را تخفیف داده و مقدار افزایش cAMP ناشی از القا هورمون‌هایی چون کاتکولامین‌ها را تعدیل می‌کنند.

مکانیسم فعال‌شدن گیرنده‌های نیکوتینی به سه دلیل با جزئیات زیادی مطالعه شده است: ۱) این گیرنده با غلظت بسیار زیاد در غشای اعضای الکتریکی ماهی الکتریکی حضور دارد ۲) $\alpha$-bungarotoxin که جزئی از زهر مارهای خاص است، محکم به گیرنده‌ها متصل شده و به آسانی به عنوان یک نشانگر در فرآیندهای جداسازی به کار گرفته می‌شود. ۳) فعال‌شدن گیرنده به تغییرات یونی و الکتریکی در سلول‌های درگیر می‌انجامد که به آسانی قابل اندازه‌گیری هستند. گیرنده نیکوتینی در بافت‌های ماهیچه‌ای، یک پنتامر متشکل از ۴ نوع زیر واحد گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی تام حدود ۲۵۰/۰۰۰ است (از یک نوع مونومر دو تا وجود دارد) (شکل ۴B-۷). گیرنده نیکوتینی نورونی فقط از زیرواحدهای آلفا و بتا تشکیل می‌شود (جدول ۱-۷). هر زیر واحد، ۴ قطعه ترانس ممبران دارد. گیرنده نیکوتینی دارای دو مکان اتصال آگونیست در سطح داخلی می‌باشد که توسط دو زیرواحد $\alpha$ و دو زیرواحد مجاور ($\beta$ و $\gamma$ و $\varepsilon$) تشکیل شده است. با اتصال آگونیست به مکان‌های مورد نظر در گیرنده، یک تغییر ساختمانی در پروتئین ایجاد می‌شود (بازشدن




**شکل ۴-۷.** پیام‌رسانی موسکارینی و نیکوتینی. **A.** انتقال موسکارینی در گره سینوسی ـ دهلیزی در قلب. استیل‌کولین (Ach) از واریکوزیته‌های اکسون کولینرژیک پس‌گانگلیونی رها شده و با گیرنده موسکارینی ($M_2R$) که از طریق $G_{i/o}$ به کانال باز پتاسیمی متصل است، برهمکنش می‌کند که سبب هایپر پولاریزاسیون و مهار سنتز cAMP می‌شود. کاهش cAMP سبب باز شدن کانال‌های ضربان‌ساز وابسته به ولتاژ ($I_f$) به سمت پتانسیل‌های منفی‌تر شده و از فسفریلاسیون کانال‌های کلسیمی نوع L ($I_{Ca}$)، کاسته می‌شود و تعداد این نوع کانال‌ها را نیز کم می‌کند. استیل کولین ترشح شده همچنین بر گیرنده موسکارینی آکسونی (اتورسپتور، شکل ۳-۶ را ببینید) سبب مهار ترشح ACh (مهار خودی) می‌شود. **B.** انتقال نیکوتینی در محل اتصال عصب به عضله. استیل‌کولین رها شده از انتهای عصب حرکتی با زیرواحدهای گیرنده پنتامریک نیکوتینی برهمکنش نموده و با بازکردن آنها، به یون سدیم ($Na^+$) اجازه می‌دهد تا با ورود به داخل سلول پتانسیل تحریکی پس‌سیناپسی[1] ایجاد کند. EPSP، غشاء عضلات را دپلاریزه کرده و با ایجاد پتانسیل عمل باعث تحریک انقباض عضله می‌شود. استیل‌کولین استراز (AchE) در ماتریکس خارج سلولی، Ach را هیدرولیز می‌کند.

1- Excitatory postsynaptic potential-EPSP

کانال) که به یون‌های سدیم و پتاسیم اجازه می‌دهد به سرعت در جهت شیب غلظتی خود انتشار یابند (یون کلسیم نیز می‌تواند از طریق گیرنده کانال‌های یونی نیکوتینی باردار شوند). اتصال یک مولکول آگونیست به یکی از جایگاه‌های گیرندهٔ دو زیر واحد آلفا، باعث افزایش اندکی در احتمال بازشدن کانال می‌شود. در حالی که اتصال همزمان آگونیست به هر دو جایگاه، شانس بازشدن را بسیار تقویت می‌کند. فعال‌شدن گیرنده نیکوتینی به دپلاریزاسیون سلول عصبی یا غشا صفحه انتهایی عصبی - عضلانی می‌انجامد. در عضلات اسکلتی، دپلاریزاسیون پتانسیل عملی را آغاز کرده که در طول غشا عضله منتشر شده و سبب انقباض عضله می‌گردد (شکل ۴B-۷).

اشغال طولانی مدت گیرنده نیکوتینی توسط آگونیست، پاسخ سلول مجری را از بین می‌برد، بدین معنی که نورون پس عقده‌ای از فعالیت باز می‌ایستد (اثر عقده‌ای) و ماهیچه اسکلتی شل می‌شود (اثر صفحه انتهایی عصبی - عضلانی). علاوه بر آن حضور مداوم آگونیست نیکوتینی مانع بازیابی الکتریکی غشا پس از اتصال می‌گردد. بنابراین یک حالت انسداد به واسطه دپلاریزاسیون[1] عمدتاً ناشی از تداوم اشغال گیرنده توسط آگونیست می‌باشد، روی می‌دهد. ادامه اشغال گیرنده توسط آگونیست باعث برگشت ولتاژ غشایی به میزان در حال استراحت می‌شود. گیرنده، نسبت به آگونیست غیرحساس شده و چنین حالتی نسبت به بازگشت با به‌کارگیری سایر آگونیست‌ها نیز مقاوم است. همان گونه که در فصل ۲۷ بیان شده است، این اثر می‌تواند جهت ایجاد فلج عضلانی مورد استفاده قرار گیرد.

### B. اثرات اعمال شده بر اعضا

بسیاری از اثرات مستقیم محرک‌های گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی بر اعضا، با دانستن به آثار ناشی از تحریک عصب پاراسمپاتیک و توزیع گیرنده‌های موسکارینی قابل پیش‌بینی هستند (جدول ۳-۶ را ببینید). اثرات یک نمونه بارز آن‌ها مانند استیل کولین، در جدول ۳-۷ آمده است. اثرات آگونیست‌های نیکوتینی نیز به طور مشابهی با دانستن به فیزیولوژی عقده‌های خودکار و صفحه انتهایی حرکتی ماهیچه اسکلتی، قابل پیش‌بینی است.

۱. چشم ــ آگونیست‌های موسکارینی که به ساک ملتحمه وارد می‌شوند سبب انقباض عضله صاف اسفنگتر عنبیه (که به میوز می‌انجامد) و عضله مژگانی (که به تطابق می‌انجامد) می‌گردند. در نتیجه، عنبیه از زاویه اتاقک قدامی کنار کشیده شده و شبکه ترابکولار در قاعدهٔ ماهیچه مژگانی باز می‌شود. هر دو اثر، خروج مایع زلالیه را به داخل کانال اشلم که اتاقک قدامی را تخلیه می‌کند، تسهیل می‌کنند.

۲. دستگاه قلبی - عروقی ــ اثر قلبی - عروقی اصلی آگونیست‌های موسکارینی، کاهش مقاومت عروق محیطی و تغییر در ضربان قلب است. همان گونه که در فصل ۶ ذکر شده و در شکل ۷-۶ نیز نشان داده شد، اثرات مستقیمی که در جدول ۳-۷ آورده شده‌اند، توسط رفلکس‌های انطباقی مهمی، تعدیل می‌شوند. اثر تزریق داخل وریدی مقادیر کم استیل‌کولین در انسان (مثلاً ۲۰-۵۰ mcg/min) باعث گشادی عروق شده که به کاهش فشارخون می‌انجامد و اغلب با یک افزایش رفلکسی در ضربان قلب همراه است. مقادیر بیشتر استیل کولین، برادی‌کاردی ایجاد کرده و علاوه بر کاهش فشارخون سرعت هدایت گره دهلیزی - بطنی را نیز می‌کاهند.

اعمال قلبی مستقیم محرک‌های موسکارینی عبارتند از: ۱) افزایش جریان پتاسیم ($I_{k(Ach)}$) سلول‌های گره سینوسی - دهلیزی، دهلیزی - بطنی، سلول‌های پورکنژ و سلول‌های عضلات دهلیز و بطن ۲) کاهش جریان آهسته رو به داخل کلسیم ($I_{Ca}$) در سلول‌های قلبی و ۳) کاهش جریان فعال شده توسط هایپرپلاریزاسیون ($I_f$) که اساس دپلاریزاسیون دیاستولی می‌باشد (شکل ۴A-۷). تمام این اعمال به واسطهٔ گیرنده‌های $M_2$ انجام شده و به کندکردن ضربان ضربان‌ساز ارتباط دارند. اثرات ۱ و ۲، هایپرپلاریزاسیون ایجاد کرده و قدرت انقباض سلول‌های دهلیزی را کاهش می‌دهد. قابل پیش‌بینی است که در حیوانات آزمایشگاهی دستکاری ژنتیکی شده فاقد گیرنده‌های $M_2$، برادی‌کاردی ناشی از تحریک عصب واگ و اثر کرونوتروپیک منفی کارباکول بر ضربان گره سینوسی - دهلیزی، مشاهده نمی‌شود.

کندکردن مستقیم ضربان سینوسی دهلیزی و هدایت دهلیزی بطنی ناشی از آگونیست‌های موسکارینی با تحریک رفلکسی سمپاتیک که با کاهش فشارخون برانگیخته می‌شود، مقابله می‌شود (شکل ۷-۶ را ببینید). برهمکنش سمپاتیک - پاراسمپاتیک حاصل به دلیل تعدیل موسکارینی اثرات سمپاتیک پیچیده است. این تغییر از طریق مهار آزادشدن نوراپی‌نفرین و نیز آثار سلولی پس از اتصال اعمال می‌شود، گیرنده‌های موسکارینی که در پایانه‌های عصبی پس‌عقده‌ای پاراسمپاتیک حضور دارند به استیل کولین آزاد

1- Depolarizing blockade

جدول ۳-۷ اثرات محرک‌های کولینرژیک با عمل مستقیم.*

| عضو | پاسخ |
|---|---|
| **چشم** | |
| عضله اسفنکتری عنبیه | انقباض (میوز) |
| عضله مژگانی | انقباض برای دید نزدیک |
| **قلب** | |
| گره سینوسی دهلیزی | کاهش ضربان (کرونوتروپی منفی) |
| دهلیز | کاهش قدرت انقباضی (اینوتروپی منفی)، کاهش زمان تحریک‌ناپذیری |
| گره دهلیزی بطنی | کاهش سرعت هدایت (دروموتروپی منفی)، افزایش زمان تحریک‌ناپذیری |
| بطن‌ها | کاهش جزئی در قدرت انقباضی |
| **عروق خونی** | |
| شریان‌ها، سیاهرگ‌ها | اتساع (از طریق EDRF)، انقباض (اثر مستقیم مقادیر زیاد) |
| **ریه** | |
| عضله برونشیال | انقباض (تنگی برونش) |
| غدد برونشیال | تحریک |
| **دستگاه گوارش** | |
| حرکت | افزایش |
| اسفنکترها | شل‌شدن |
| ترشح | تحریک |
| **مثانه** | |
| دترسور[1] | انقباض |
| مثلث[2] و اسفنکتر | شل‌شدن |
| **غدد** | |
| عرق، بزاقی، اشکی، حلقی بینی[3] | ترشح |

EDRF= فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیال

* فقط اثرات مستقیم بیان شده‌اند، پاسخ‌های هومئوستازی به این اعمال مستقیم ممکن است اهمیت داشته باشند (متن را ببینید).

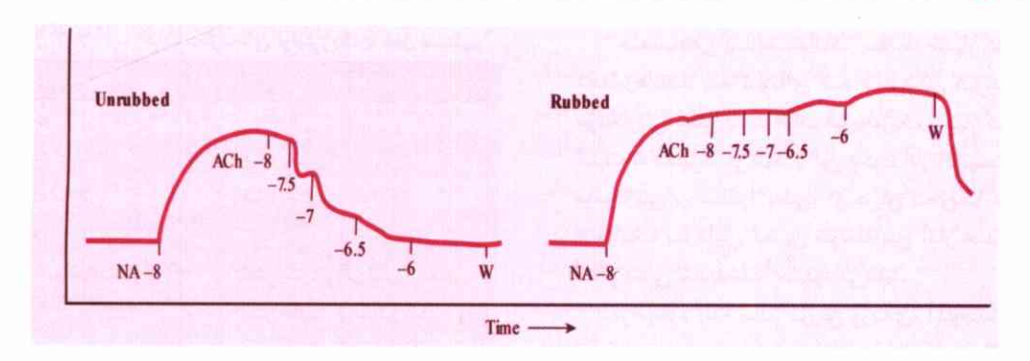
شده از نورون اجازه می‌دهند ترشح خود را مهار کند. لزومی ندارد گیرنده‌های موسکارینی نورونی از همان زیرگروه نوع یافت شده بر سلول‌های مجری باشند. بنابراین، اثر خالص آگونیست بر ضربان قلب به غلظت‌های موضعی آن در قلب، عروق و نیز به سطح پاسخ‌دهی رفلکسی بستگی دارد.

عصب‌دهی پاراسمپاتیک بطن‌ها بسیار کمتر از دهلیزهاست، به گونه‌ای که فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی بطنی باعث اثرات فیزیولوژیک بسیار کمتری نسبت به دهلیزها می‌شود. با این وجود، آثار آگونیست‌های موسکارینی بر عملکرد بطنی، در جریان تحریک عصب سمپاتیک به دلیل تعدیل موسکارینی آثار سمپاتیک آنتاگونیستی تشدیدشده[4] مشهود می‌باشد.

در موجود زنده سالم تزریق وریدی، آگونیست‌های موسکارینی سبب اتساع عروقی قابل توجه می‌شوند. اگر چه، در مطالعات قدیمی‌تر عروق خونی ایزوله شده، اغلب پاسخ انقباضی به این عوامل نشان می‌دادند، ولی اکنون معلوم شده است که اتساع عروقی ناشی از استیل‌کولین وابسته به فعال‌شدن گیرنده‌های $M_3$ می‌باشد و به اندوتلیوم دست نخورده نیاز دارد (شکل ۵-۷). آگونیست‌های موسکارینی، فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیوم (EDRF) را که به عنوان NO نیز شناخته است از سلول‌های اندوتلیال آزاد می‌کنند. NO با نفوذ در سلول‌های عضله صاف عروق مجاور با فعال‌کردن ماده گوانیلیل سیکلاز باعث افزایش cGMP و به دنبال آن شل‌شدن عروق می‌گردد (شکل ۲-۱۲). عروق ایزوله‌ای که اندوتلیوم آنها به طور کامل حفظ شده‌اند، می‌توانند اتساع عروقی مشاهده شده در موجود زنده سالم را ایجاد کنند. بیشترین اثر شل‌کننده استیل‌کولین در غلظت $3\times10^{-7}$ مولار رخ می‌دهد (شکل ۵-۷). این اثر در صورت فقدان اندوتلیوم و استیل‌کولین و همچنین در غلظت‌های بیش از $10^{-7}$ مولار، رخ نمی‌دهد و در نتیجه باعث انقباض می‌شود. این اثر ناشی از اثر مستقیم استیل‌کولین بر عروق عضلات صاف است که با تحریک گیرنده‌های $M_3$ باعث تحریک تولید $IP_3$ و سپس رهاسازی کلسیم به داخل سلول می‌شود.

اعصاب پاراسمپاتیک قادر به تنظیم تونوسیته بستر عروقی اندام‌های موجود در قفسه سینه و احشا محوطه شکمی می‌باشند. استیل‌کولین رهاشده از اعصاب پاراسمپاتیک پس‌گانگلیونی، از طریق مسیر NO/cGMP، عضلات صاف عروق کرونر را شل می‌کنند. هرگونه آسیب به اندوتلیوم (همچون آترواسکلروز) چنین اثری را از بین می‌برد و در نتیجه استیل‌کولین با ایجاد انقباض در عروق عضلات صاف باعث تنگی عروق می‌شود. تحریک عصب

1- Detrusor
2- Trigon
3- Nasophanygeal
4- Accentuated antagonism




**شکل ۵-۷.** فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی سلول اندوتلیال توسط استیل کولین، فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیوم (اکسید نیتریک [NO]EDRF) را آزاد می‌کند که باعث شل‌شدن عضله صاف عروقی می‌شود که قبلاً با نوراپی‌نفرین ($10^{-8}$ M) منقبض شده است. برداشتن اندوتلیوم با ساییدن رگ، اثر شل‌کنندگی را از بین می‌برد و از طریق اثر مستقیم استیل کولین بر عضله صاف عروقی باعث انقباض می‌شود (NA: نورآدرنالین [نوراپی‌نفرین Ach]: استیل‌کولین. شماره‌ها بیانگر غلظت لگاریتمی استفاده شده در زمان بیان شده می‌باشد.)

پاراسمپاتیک سبب انبساط عروق خونی مغز می‌شود. اما به هر حال این اثر در نتیجه آزاد شدن No از نورون‌های NANC (نیترژیک) و یا آزاد شدن این ماده به عنوان ناقلین همراه از اعصاب کولینرژیک می‌باشد. میزان نسبت مشارکت سیستم کولینرژیک و نورون‌های NANC در اثرات عروقی اعصاب پاراسمپاتیک هنوز در بیشتر اندام‌های احشائی ناشناخته است. عضله اسکلتی، اعصاب سمپاتیک کولینرژیک و متسع کننده عروق، دریافت می‌کنند ولی این امر که استیل‌کولین باعث اتساع عروقی در این بستر عروقی شود، هنوز تأیید نشده است. علاوه بر استیل‌کولین، نیتریک اکسید نیز به احتمال از این اعصاب ترشح می‌شود هر چند، پاسخ این بستر عروقی به کولین استراز اگزوژن ناشی از وجود گیرنده‌های $M_3$ بر اندوتلیوم و سلول‌های عضلات صاف می‌باشد.

اثرات قلبی ـ عروقی تمام استرهای کولین مشابه استیل کولین می‌باشد و تفاوت اصلی آن‌ها در قدرت و طول مدت اثر می‌باشد. به دلیل مقاومت متاکولین، کرباکول و بتانکول به استیل کولین استراز، مقادیر کمتری از آنها به صورت داخل وریدی جهت ایجاد اثرات مشابه استیل کولین کافی است، و طول مدت عمل آن‌ها نیز بیشتر است. اثرات قلبی ـ عروقی اغلب آلکالوئیدهای طبیعی مقلد کولین و آنالوگ‌های صناعی نیز عمدتاً مشابه استیل کولین است.

پیلوکارپین، استثناء جالبی بر گفته‌های بالا است. این دارو، اگر به صورت داخل وریدی تجویز شود (به طور تجربی) ممکن است پس از اثر کاهش فشارخون مختصر اولیه، فشارخون را افزایش دهد. اثر طولانی مدت‌تر افزایش فشارخون، می‌تواند به تحریک عقده‌ای سمپاتیک برگردد که با فعال‌شدن گیرنده‌های $M_1$ غشأ سلول پس عقده‌ای ایجاد می‌شود. این تحریک، کانال‌های پتاسیم را بسته و پتانسیل‌های تحریکی (دپلاریزه کننده) پس سیناپسی آهسته را ایجاد می‌کند. این اثر، مانند اثر کاهش فشارخون، می‌تواند با آتروپین که یک داروی آنتی موسکارینی است مسدود شود.

۳. دستگاه تنفسی ــ محرک‌های موسکارینی عضله صاف درخت برونشی را منقبض می‌کنند، به علاوه غدد مخاط نایی ـ برونشی نیز تحریک به ترشح می‌گردد. ترکیب این آثار می‌تواند گاهی به خصوص در مبتلایان به آسم ایجاد علامت کند. برونکواسپاسم ناشی از آگونیست‌های موسکارینی، در حیوانات آزمایشگاهی فاقد موتانت‌های گیرنده $M_3$، از بین رفته است.

۴. دستگاه گوارش ــ استفاده از آگونیست‌های موسکارینی مانند تحریک سیستم عصبی پاراسمپاتیک، فعالیت حرکتی و ترشحی روده را افزایش می‌دهد. غدد بزاقی و معدی، به شدت تحریک شده و غدد پانکراس و روده کوچک کمتر متاثر می‌شوند. فعالیت پریستالتیک در طول روده افزایش یافته و اغلب اسفنگترها شل می‌شوند. تحریک انقباض در این دستگاه، شامل دپلاریزاسیون غشاء سلولی ماهیچه صاف و افزایش ورود کلسیم به داخل است. آگونیست‌های

موسکارینی در موش‌های (mice) جهش یافته فاقد گیرنده‌های $M_2$ و $M_3$ منجر به انقباض ایلئوم نمی‌شود. گیرنده $M_3$ برای فعال‌شدن مستقیم انقباض عضله صاف لازم است در حالی که گیرنده $M_2$ تشکیل cAMP و شل‌شدگی ناشی از داروهای مقلد سمپاتیک را کاهش می‌دهد.

۵. دستگاه ادراری - تناسلی — آگونیست‌های موسکارینی عضله دترسور را تحریک و عضلات تریگون و اسفنگتر مثانه را شل کرده و به تخلیه کمک می‌کنند. به نظر می‌رسد عمل گیرنده‌های $M_2$ و $M_3$ در مثانه همان عمل آنها در عضله صاف روده باشد. رحم انسان به آگونیست‌های موسکارینی چندان حساس نیست.

۶. انواع مختلف غدد ترشحی — آگونیست‌های موسکارینی ترشح غدد عرق تنظیم‌کننده دما، اشکی و بینی حلقی را تحریک می‌کند.

۷. سیستم عصبی مرکزی — سیستم عصبی مرکزی دارای هر دو نوع گیرنده نیکوتینی و موسکارینی است. مغز از نظر جایگاه‌های موسکارینی نسبتاً غنی‌تر است و نخاع از نظر جایگاه‌های نیکوتینی برتری دارد. نقش‌های فیزیولوژیک این گیرنده‌ها در فصل ۲۱ بحث شده است.

همه ۵ نوع زیر گروه گیرنده موسکارینی، در دستگاه اعصاب مرکزی یافت شده‌اند. نقش گیرنده‌های $M_1$ تا $M_3$ با استفاده از آزمایشاهای روی موش‌های فاقد این ژن‌ها، بررسی شده است. زیر گروه $M_1$ در مناطقی از مغز که با "شناخت"[1] ارتباط دارند، به فراوانی یافت می‌شود. موش‌های فاقد گیرنده $M_1$ دچار اختلال انعطاف‌پذیری عصبی[2] در ناحیه مغز قدامی[3] بودند و پیلوکارپین[4] قادر به القای صرع در این موش‌ها نبود. موش‌هایی که ژن‌های هموزیگوت گیرنده $M_2$ را نداشتند، در برابر آگونیست‌های موسکارینی صناعی (اکسوترمورین[5]) اثرات مربوطه به دستگاه اعصاب مرکزی (ترمور، کاهش دمای بدن و اثرات ضد درد) را نشان ندادند. حیوانات آزمایشگاهی فاقد گیرنده‌های $M_3$، به ویژه در ناحیه هیپوتالاموس، دچار کاهش اشتها بودند و از حجم چربی بدنی کاهش یافته‌ای نیز برخوردار بودند.

با وجود کمتربودن گیرنده‌های نیکوتینی نسبت به موسکارینی در مغز، نیکوتین و لوبلین (شکل ۳-۷) اثرات مهمی بر ساقه مغز و قشر مغزی دارند. فعال‌شدن گیرنده‌های نیکوتینی در نواحی پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی رخ می‌دهد. گیرنده‌های پیش‌سیناپسی نیکوتینی، به استیل‌کولین و نیکوتین اجازه می‌دهند تا رهاسازی چندین نوروترانسمیتر (گلوتامات، سروتونین، گابا، دوپامین و نوراپی‌نفرین) را کنترل کنند. استیل‌کولین از طریق گیرنده‌های $\alpha3\beta4$ نیکوتینی در هیپوکامپ، رهاسازی نوراپی‌نفرین را تنظیم کرده و باعث مهار رهاسازی استیل‌کولین از نورون‌های هیپوکامپ و کورتکس مغز می‌شود. الیگومر $\alpha4\beta2$ فراوان‌ترین گیرندهٔ نیکوتینی در مغز می‌باشد، مواجه مزمن با نیکوتین اثراتی دوگانه بر گیرنده‌های نیکوتینی دارد: که شامل فعال شدن (دپولاریزاسیون) و به دنبال آن حساسیت‌زدایی می‌باشد که اثرات اخیر باعث افزایش رهاسازی مقادیر بیشتری از دوپامین در دستگاه مزولیمبیک می‌شود. به نظر می‌رسد این اثر با عملکرد افزایش‌دهنده هوشیاری ناشی از نیکوتین و خواص اعتیادآور سیگار، ارتباط داشته باشد. با حذف زیرواحدهای $\beta_2$ در محیط آزمایشگاه، میزان اتصال استیل‌کولین و در نتیجه، میزان رهاسازی دوپامین نیز کاهش یافت. حساسیت‌زدایی بعدی در گیرنده‌های نیکوتینی سبب افزایش تمایل اتصال آگونیست و خود تنظیمی افزایشی در محل‌های اتصال نیکوتینی به ویژه اولیگومر $\alpha4\beta2$ می‌شود. حساسیت‌زدائی آهسته می‌تواند در درمان جایگزینی نیکوتین در رژیم‌های ترک سیگار مفید باشد. نیکوتین در غلظت‌های بالا، لرزش، استفراغ و تحریک مرکز تنفسی را القا می‌کند. در سطوح باز هم بالاتر، نیکوتین سبب تشنجاتی می‌گردد که ممکن است به کمای کشنده ختم شود. اثرات کشنده نیکوتین بر سیستم عصبی مرکزی و جذب آسان آن، پایه استفاده از نیکوتین به عنوان یک حشره‌کش می‌باشد.

زیرواحد $\alpha7$ گیرنده نیکوتینی ($\alpha7$-nAChR) در سیستم عصبی مرکزی و محیطی شناسایی شده است که در مکانیسم‌های شناختی (حافظه و یادگیری) و درک درد دخالت دارد. این زیرواحد گیرنده نیکوتینی یک پنتامر هومومریک ($\alpha75$) بوده که دارای ۵ جایگاه آگونیست در سطح زیرواحدها دارد مدولاتورهای آلوستریک مثبت جهت تقویت و تحریک زیرواحد $\alpha7$ و به منظور درمان اختلالات شناختی در بیماری آلزایمر در حال بررسی و ساخته شدن می‌باشند (فصل ۱ را ببینید).

حضور زیر $\alpha7$ گیرنده nAChR در سلول‌های غیرنورونی سیستم ایمنی به منظور بررسی اثرات ضد

1- cognition
2- Neuronal plasticity
3- forebrain
4- Pilocarpine
5- oxotremorine

التهابی پیشنهاد می‌شود. استیل‌کولین، نیکوتین و یا تحریک واگ از طریق تحریک زیرواحد $\alpha7$ گیرنده nAChR سبب کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند. در داوطلبان انسانی نیکوتین‌های ترانس درمال مارکرهای التهابی ناشی از تزریق لیپوپلی‌ساکارید را کاهش داد که خاصیت ضدالتهابی کولینرژیک از نتایج حاصل از این یافته کسب شده است.

۸. سیستم عصبی محیطی ــ عقده‌های خودکار، جایگاه‌های مهمی جهت عمل سیناپسی نیکوتینی هستند. عوامل نیکوتینی که در شکل ۳-۷ نشان داده شده‌اند، سبب فعال‌شدن قابل توجه این گیرنده‌های نیکوتینی شده و پتانسیل عمل‌هایی را در نورون‌های پس عقده‌ای آغاز می‌کنند (شکل ۸-۶ را ببینید). نیکوتین خود، تا حدودی میل ترکیبی بیشتری برای گیرنده‌های نیکوتینی نورونی دارد تا ماهیچه اسکلتی. زیرواحد $\alpha3$ در گانگلیون‌های سیستم عصبی خودمختار یافت شده و مسئول انتقال سریع نوروترانسمیترهای تحریکی است. زیرواحدهای $\beta2$ و $\beta3$ که همراه زیرواحد $\alpha3$ در گانگلیون‌های سیستم عضبی پاراسمپاتیک و سمپاتیک حضور دارد. حذف هر کدام از زیرواحدهای $\beta2$، $\beta3$ و یا $\alpha3$ سبب اختلالات چشم‌گیری در سیستم عصبی خودمختار در مدل‌های حیوانی می‌شود. افرادی از نظر وجود زیرواحد $\alpha3$ دچار نقص هستند. دچار میکروسیست (عدم کفایت و کوچک بودن کیسه مثانه)، میکروکولون، سندرم هایپوسیتالیک روده‌ای (کاهش حرکات روده‌ای)، اختلال عملکرد روده‌ای (به صورت تکرر مدفوع)، اتساع کیسه مثانه و میدریاز می‌شوند.

عمل نیکوتین بر عقده‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک یکسان است. بنابراین پاسخ اولیه اکثراً شبیه تحریک همزمان سیستم‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک است. در مورد سیستم قلبی ـ عروقی آثار نیکوتین اغلب مقلد سمپاتیک است. با تزریق نیکوتین افزایش فشارخون شدیدی ایجاد می‌شود؛ اما تاکی‌کاردی سمپاتیک ممکن است با برادی‌کاردی حاصل از تحریک واگ جایگزین شود. در دستگاه گوارش و ادراری ـ تناسلی، آثار اعمال شده به طور عمده مقلد پاراسمپاتیک هستند: تهوع، استفراغ، اسهال. تخلیه ادرار معمولاً مشاهده می‌شود. در معرض قرارگرفتن طولانی مدت ممکن است به انسداد با واسطهٔ دپلاریزاسیون عقده بیانجامد.

گیرنده‌های نیکوتینی نورونی در انتهای اعصاب حسی به ویژه اعصاب آوران شریان‌های کرونر و کاروتید و همچنین اجسام کاروتید موجود می‌باشند. فعال‌شدن این گیرنده‌ها با محرک‌های نیکوتینی و نیز فعال‌شدن گیرنده‌های موسکارینی سلول‌های گلوموس توسط محرک‌های موسکارینی پاسخ‌های بصل‌النخاعی پیچیده‌ای ایجاد می‌کند. که عبارتند از: تغییرات تنفسی و تحریک واگ.

۹. اتصال عصبی ـ عضلانی ــ گیرنده‌های نیکوتینی صفحه انتهایی عصبی عضلانی شبیه گیرنده‌های عقده‌های خودکارند اما نه دقیقاً عین آن‌ها (جدول ۱-۷). هردو نوع گیرنده به استیل کولین و نیکوتین پاسخ می‌دهند باوجود این، همان‌گونه که در فصل ۸ بحث شده است، این گیرنده‌ها از نظر ملزومات ساختاری جهت مهار توسط داروهای نیکوتینی با هم متفاوتند. وقتی یک آگونیست نیکوتینی به طور مستقیم استفاده می‌شود (توسط آیونتوفورز[1] یا تزریق داخل شریانی)، یک دپلاریزاسیون فوری در صفحه انتهایی ایجادمی‌شود که حاصل آن افزایش نفوذپذیری به یون‌های سدیم و پتاسیم می‌باشد (شکل ۴-۷). این پاسخ انقباضی از فاسیکولاسیون سازمان‌نیافته واحدهای حرکتی مجزا تا انقباض قدرتمند کل ماهیچه متغیر است و به همزمانی دپلاریزاسیون صفحات انتهایی در ماهیچه بستگی دارد. عوامل نیکوتینی دپلاریزه‌کننده که به سرعت هیدرولیز می‌شوند (مانند خود نیکوتین)، به سرعت، انسداد با واسطهٔ دپلاریزاسیون ایجاد می‌کنند به گونه‌ای که انسداد انتقال حتی وقتی غشا رپلاریزه شده است نیز تداوم دارد (در فصل ۸ و ۲۷ بیشتر در این مورد بحث شده است). این انسداد به‌صورت فلج‌شل در عضله اسکلتی تظاهر می‌یابد.

## ■ فارماکولوژی پایه مقلدهای کولین با عمل غیرمستقیم

اعمال استیل کولین آزاد شده از اعصاب خودکار و حرکتی سوماتیک با هیدرولیز آنزیمی مولکول خاتمه می‌یابد. هیدرولیز توسط استیل کولین استراز انجام می‌شود که در غلظت‌های بالا در سیناپس‌های کولینرژیک موجود است. اثر اصلی مقلدهای کولین با عمل غیرمستقیم بر جایگاه فعال این آنزیم اعمال می‌شود. اگر چه برخی از آنها، اعمال مستقیمی نیز بر گیرنده‌های نیکوتینی دارند. تفاوت‌های عمده اعضای این گروه از نظر ویژگی‌های شیمیایی و فارماکوکینتیکی است ـ ویژگی‌های فارماکودینامیکی آن‌ها تقریباً یکسان است.

---
1- Iontophoresis

**شکل ۶-۷.** مهارکننده‌های کولین استراز. نئوستیگمین مثالی بارز از استر تشکیل شده از اسید کاربامیک [1] و یک فنول دارای گروه آمونیوم ۴ ظرفیتی [2] است. فیزوستیگمین که یک کاربامات طبیعی است، یک آمین ۳ ظرفیتی می‌باشد. ادروفونیوم استر نیست اما به جایگاه فعال آنزیم متصل می‌شود. کارباریل به عنوان یک حشره‌کش استفاده می‌شود.

## شیمی و فارماکوکینتیک

### A. ساختار

۳ گروه از مواد شیمیایی مهارکننده کولین استراز موجودند: ۱) الکل‌های ساده دارای یک آمونیوم ۴ ظرفیتی مانند ادروفونیوم[1] ۲) استرهای اسید کاربامیک الکل‌های دارای گروه‌های آمونیوم ۳ یا ۴ ظرفیتی (کاربامات‌ها مانند نئوستیگمین) و ۳) مشتقات آلی اسید فسفریک (ارگانوفسفات‌ها مانند اکوتیوفات[2]). مثال‌هایی از دو گروه اول در شکل ۶-۷ آورده شده است. ادروفونیوم، نئوستیگمین و پیریدوستیگمین[3] داروهای صناعی آمونیوم‌های ۴ ظرفیتی‌اند که در پزشکی استفاده می‌شوند. فیزوستیگمین (اسرین[4]) نیز یک آمین ۳ ظرفیتی طبیعی با حلالیت بالا در چربی است که در درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد. کارباریل[5] نمونه بارز یک گروه حشره‌کش کاربامات است که با حلالیت بسیار بالا در چربی، طراحی شده است بنابراین جذب آن در حشره و توزیع به سیستم عصبی مرکزی بسیار سریع رخ می‌دهد.

تعداد کمی از حدود ۵۰/۰۰۰ ارگانوفسفات در شکل ۷-۷ نشان داده شده‌اند. بسیاری از ارگانوفسفره‌ها (اکوتیوفات یک استثنا است) بسیار محلول در چربی‌اند. اکوتیوفات، که یک مشتق تیوکولین[6]، دارای ارزش بالینی است زیرا عملکرد طولانی سایر ارگانوفسفره را حفظ کرده اما در محیط آبی پایدارتر است. سومان[7] یک "گاز عصبی" بسیار قدرتمند است. پاراتیون[8] و مالاتیون[9] پیش داروهای تیوفسفات (فسفات حاوی سولفور) هستند که در حیوانات و گیاهان به مشتقات فسفات تبدیل شده و به عنوان حشره‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### B. جذب، توزیع و متابولیسم

جذب کاربامات‌های ۴ ظرفیتی از ملتحمه، پوست، روده و ریه‌ها کم است. این مطلب با توجه به باردار بودن دائمی آنها قابل پیش‌بینی است زیرا این ویژگی، آنها را نسبتاً نامحلول در چربی می‌کنند. بنابراین مقادیر بیشتری از این عوامل جهت تجویز خوراکی نیاز است تا تزریق وریدی. توزیع آن‌ها به سیستم عصبی مرکزی ناچیز است. بالعکس، فیزوستیگمین، از تمام جایگاه‌ها به خوبی جذب شده و می‌تواند به طور موضعی در چشم استفاده شود (جدول ۴-۷). این دارو به سیستم عصبی مرکزی توزیع شده

1- Edrophonium
2- Echothiophate
3- Pyridostigmine
4- Eserine physostigmine
5- Carbaryl
6- Thiocholine
7- Soman
8- Parathione
9- Malathione

Echothiophate

Sarin

Parathion

Paraoxon

Malathion

Malaoxon

**شکل ۷-۷.** ساختار برخی از مهارکننده‌های کولین استراز ارگانوفسفره. خط‌چین‌ها بیانگر پیوندی است که با اتصال به آنزیم هیدرولیز می‌شود. باندهای استری سایه زده شده در مالاتیون نقاط سم‌زدایی مولکول در پستانداران و پرندگان را نشان می‌دهند.

و نسبت به‌کاربامات‌های ۴ ظرفیتی قطبی‌تر، و سمیت بیشتری دارد. کاربامات‌ها در محلول آبی نسبتاً پایدارند اما می‌توانند در بدن توسط استرازهای غیراختصاصی و نیز کولین استراز متابولیزه شوند. با وجود این، مدت زمان اثر آنها به طور عمده توسط پایداری مجموعه مهارکننده ـ آنزیم (و نه متابولیسم یا ترشح)، تعیین می‌گردد (مکانیسم عمل را در ادامه ببینید).

مهارکننده‌های کولین استراز ارگانوفسفره (به جز اکوتیوفات) به‌خوبی از پوست، ریه، روده و ملتحمه جذب شده و این ویژگی آنها را برای انسان خطرناک و به‌عنوان حشره‌کش بسیار مؤثر، می‌گرداند. آنها وقتی در آب حل می‌شوند در مقایسه باکاربامات‌ها نسبتاً ناپایدارترند بنابراین نیمه‌عمر محدودی در محیط دارند (در مقایسه با دسته عمده دیگر حشره‌کش‌ها، هیدروکربن‌های هالوژنه، مانند DDT). اکوتیوفات بسیار قطبی است و نسبت به اکثر ارگانوفسفره‌ها پایدارتر است. وقتی به‌صورت محلول آبی برای استفاده چشمی تهیه می‌شود، فعالیتش را تا هفته‌ها حفظ می‌کند.

حشره‌کش‌های تیوفسفات (پاراتیون مالاتیون و ترکیبات مرتبط) کاملاً محلول در چربی‌اند و از تمام راههای تجویزی به

**جدول ۴-۷ کاربردهای درمانی و طول مدت عمل مهارکننده‌های کولین استراز**

| | استفاده‌ها | طول مدت عمل تقریبی |
|---|---|---|
| **الکل‌ها** | | |
| ادروفونیوم | میاستنی‌گراویس، ایلئوس، آریتمی | ۱۵-۵ دقیقه |
| **کاربامات‌ها و عوامل مرتبط** | | |
| نئوستیگمین | میاستنی‌گراویس، ایلئوس | ۴-۰/۵ ساعت |
| پیریدوستیگمین | میاستنی‌گراویس | ۶-۴ ساعت |
| فیزوستیگمین | گلوکوم | ۲-۰/۵ ساعت |
| **ارگانوفسفات‌ها** | | |
| اکوتوفات | گلوکوم | صد ساعت |

سرعت جذب می‌شوند. این ترکیبات باید با تبدیل به آنالوگ‌های اکسیژن در بدن فعال شوند (شکل ۷-۷)، که این فرآیند در حشرات و مهره‌داران به سرعت انجام می‌گیرد. همچنین

مالاتیون و محدودی از حشره‌کش‌های ارگانوفسفره در پرندگان و پستانداران (نه حشرات)، از راه‌های دیگر به سرعت به محصولات غیرفعال متابولیزه می‌شوند، بنابراین، این سموم جهت فروش عمومی به اندازه کافی مطمئن (بی‌خطر) هستند. متأسفانه، ماهی نمی‌تواند مالاتیون را سم‌زدایی کند و بسیاری از ماهی‌ها در نتیجه استفاده فراوان از این عامل در مسیرهای آب و یا نزدیکی آنها از بین رفته‌اند. پاراتیون در مهره‌داران به طور مؤثر سم‌زدایی نمی‌شود بنابراین برای انسان‌ها و چهارپایان اهلی خطرناک‌تر از مالاتیون بوده و در ایالات متحده آمریکا جهت استفاده عمومی در دسترس نیست.

تمام سموم ارگانوفسفره‌ها به جز اکوتیوفات به تمام قسمت‌های بدن شامل سیستم عصبی مرکزی انتشار می‌یابند. بنابراین عوارض سیستم عصبی مرکزی یکی از اجزاء مهم مسمومیت با این عوامل می‌باشد.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم عمل

استیل کولین استراز هدف اصلی این داروهاست اما بوتیریل کولین استراز نیز مهار می‌شود. استیل کولین استراز یک آنزیم فوق‌العاده فعال است. در مرحله اول کاتابولیسم، استیل کولین به جایگاه فعال آنزیم متصل و با هیدرولیز، کولین آزاد و آنزیم استیله تولید می‌کند. در قدم دوم، اتصال کووالانسی استیل ـ آنزیم با اضافه‌شدن آب می‌شکند (هیدراسیون). کل فرآیند در حدود ۱۵۰ میکروثانیه رخ می‌دهد.

تمام مهارکننده‌های کولین استراز، با مهار استیل کولین استراز غلظت استیل کولین درونزاد را در محل گیرنده‌های کولینرژیک افزایش می‌دهند. با این وجود، جزئیات مولکولی برهم کنش آنها با آنزیم، در ۳ گروه شیمیایی مذکور متفاوت است.

گروه اول که ادروفونیوم مثال عمده آن‌هاست، از الکل‌های ۴ ظرفیتی تشکیل شده‌اند. این عوامل با نیروهای الکترواستاتیک و پیوندهای هیدروژنی به طور برگشت‌پذیر به جایگاه فعال متصل شده و بنابراین از دست‌یابی استیل کولین [به جایگاه] ممانعت می‌کنند. مجموعه آنزیم ـ مهارکننده پیوند کووالانسی نداشته و بدین ترتیب عمر کوتاهی دارد (حدود ۲ تا ۱۰ دقیقه). گروه دوم شامل استرهای کاربامات مانند نئوستیگمین و فیزوستیگمین است. این عوامل یک هیدرولیز ۲ مرحله‌ای را مشابه آنچه در مورد استیل کولین بیان شد پشت سر می‌گذارند. با این وجود، پیوند کووالانسی آنزیم کاربامویله[1] شده به طور قابل توجهی به مرحله دوم (هیدراسیون) مقاوم‌تر بوده و این قدم بالطبع طولانی است (حدود ۳۰ دقیقه تا ۶ ساعت). گروه سوم ارگانوفسفات‌ها را در بر می‌گیرد. اتصال اولیه و هیدرولیز این عوامل نیز توسط آنزیم به فسفریله‌شدن جایگاه فعال می‌انجامد. پیوند کووالانسی آنزیم ـ فسفر فوق‌العاده پایدار بوده و با سرعت بسیار کمی (هزارم ساعت) در آب هیدرولیز می‌شود. پس از مرحله اول اتصال ـ هیدرولیز، مجموعه آنزیم فسفریله شده ممکن است، روندی به نام **پیرشدن**[2] را طی می‌کند. این روند به شکسته‌شدن یکی از پیوندهای اکسیژن ـ فسفر مهارکننده می‌انجامد و پیوند فسفر ـ آنزیم را قدرت بیشتری می‌بخشد. سرعت پیرشدن بسته به نوع ترکیب ارگانوفسفره متفاوت است. به عنوان مثال، توسط عوامل شیمیایی جنگی همچون سومان، روند پیرشدن طی ۱۰ دقیقه و با مصرف داروهایی چون VX، این روند طی ۴۸ ساعت، روی می‌دهد. مواد هسته دوست[3] قوی مانند پرالیدوکسیم[4] اگر قبل از آن که پیرشدن رخ دهد، داده شوند، می‌توانند پیوند فسفر ـ آنزیم را شکسته و به عنوان داروهای "احیاء کننده کولین استراز"[5] در موارد مسمومیت با حشره‌کش‌های ارگانوفسفره به کار روند (فصل ۸ را ببینید). وقتی پیرشدن اتفاق بیافتد مجموعه مهارکننده آنزیم پایدارتر شده و شکستن آن حتی با ترکیبات احیاءکننده اکسیم[6] نیز مشکل‌تر می‌شود.

به دلیل تفاوت‌های قابل‌توجه در مدت زمان عمل مهارکننده‌های ارگانوفسفره، گاهی از آنها به عنوان مهارکننده‌های کولین استراز "غیربرگشت‌پذیر"[7] یاد می‌شود، و ادروفونیوم و کاربامات‌ها نیز مهارکننده‌های "برگشت‌پذیر"[8] در نظر گرفته می‌شوند. با این وجود، مکانیسم‌های مولکولی عمل این ۳ گروه، از این توصیف سهل‌گرایانه حمایت نمی‌کند.

### B. اثرات اعمال شده بر اعضا

قابل توجه‌ترین اثر فارماکولوژیکی مهارکننده‌های کولین استراز بر سیستم قلبی ـ عروقی، گوارشی، چشم و اتصال عصبی ـ عضلانی ماهیچه اسکلتی می‌باشد (چنانکه در مطالعه موردی بیان شد). از آنجایی که عمل اصلی آنها تقویت اعمال استیل کولین درونزاد می‌باشد، اثرات آنها شبیه اثرات آگونیست‌های مقلد کولین با عمل مستقیم است (ولی همیشه یکسان نیست).

۱. سیستم عصبی مرکزی ــ مهارکننده‌های کولین استراز

---

1- Carbamoylated enzyme
2- Aging
3- Nucleophile
4- Pralidoxime
5- Cholinesterase regenerator
6- Oxime
7- Ireversible
8- Reversible

محلول در چربی در غلظت‌های پایین، سبب تغییرات گسترده در نوار مغزی (EEG) و پاسخ هوشیارانه فرد می‌شوند. این مواد در غلظت‌های بالاتر باعث ایجاد تشنجات فراگیر می‌شوند که ممکن است با کما و ایست تنفسی دنبال گردد.

۲. چشم، دستگاه تنفسی، دستگاه گوارش، دستگاه ادراری — اثرات مهارکننده‌های کولین استراز بر این دستگاه‌ها که همگی به خوبی توسط سیستم عصبی پاراسمپاتیک عصب‌دهی می‌شوند، از نظر کیفی کاملاً شبیه اثرات مقلدهای کولین با عمل مستقیم است (جدول ۳-۷).

۳. سیستم قلبی - عروقی — مهارکننده‌های کولین استراز می‌توانند سبب افزایش فعالیت عقده‌های سمپاتیک و پاراسمپاتیک تغذیه‌کننده قلب و نیز گیرنده‌های استیل کولین سلول‌های مجری (عضله قلبی و عضله صاف عروقی) گردند که عصب‌دهی کولینرژیک دارند.

در قلب اثرات اعمال شده پاراسمپاتیک غلبه دارد بنابراین مهارکننده‌های کولین استراز مانند ادروفونیوم، فیزوستیگمین یا نئوستیگمین اثرات فعال‌شدن عصب واگ بر قلب را تقلید می‌کنند. اثرات کرونتروپیک منفی [کاهش ضربان قلب]، درموتروپیک منفی [کاهش سرعت هدایت] و اینوتروتروپیک منفی [کاهش قدرت انقباضی] ایجاد شده و برون‌قلبی افت می‌کند. افت برون‌ده قلبی را می‌توان به برادی‌کاردی، کاهش قدرت انقباض دهلیزی و تا حدودی کاهش قدرت انقباضی بطنی ارتباط داد. اثر اخیر در نتیجه مهار پیش اتصالی رهاشدن نوراپی‌نفرین و نیز مهار اثرات سلولی پس اتصالی سمپاتیک رخ می‌دهد.

مهارکننده‌های کولین استراز، اثرات مهاری مستقیم اندکی بر عروق عضلات صاف دارند چرا که بیشتر نواحی بستر عروقی فاقد عصب‌دهی کولینرژیک می‌باشد (عروق کرونر، استثنا می‌باشند). در دوزهای متوسط، مهارکننده‌های کولین‌استراز، باعث افزایش مقاومت عروقی و فشارخون می‌شوند که این امر ناشی از اثر ترکیبات نیتروژن‌دار در ناحیه گانگلیون سمپاتیکی و اثر عوامل محلول در چربی در نواحی سمپاتیکی مرکزی می‌باشد. آتروپین با تأثیر بر دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی، از افزایش فشارخون و سطوح نوراپی‌نفرین در پلاسما، جلوگیری می‌کند.

بنابراین اثر خالص قلبی - عروقی مقادیر متوسط مهارکننده‌های کولین استراز، عبارتند از: برادی‌کاردی ملایم، افت برون‌ده قلبی و عدم تغییر و یا افت محدود فشارخون. بنابراین، درمان فشارخون توسط مهارکننده کولین استراز در فردی که از آلزایمر رنج می‌برد، نیازمند کنترل دقیق فشارخون و تعدیل دوز داروی درمانی می‌باشد. مهارکننده‌های کولین‌استراز در دوزهای بالا (سمی)، باعث برادی‌کاردی واضح، کاهش برون‌ده قلبی و کاهش فشارخون می‌شوند.

۴. اتصال عصبی - عضلانی — مهارکننده‌های کولین استراز اثرات درمانی و سمی مهمی بر اتصال عصبی عضلانی ماهیچه اسکلتی دارند. غلظت‌های پایین (درمانی)، اعمال استیل کولینی را که به طور فیزیولوژیک آزاد شده است کمی طولانی کرده و شدت می‌بخشند این امر قدرت انقباض را به ویژه در ماهیچه‌هایی بالا می‌برد که توسط عوامل مسدودکننده شبه کوراری یا میاستنی‌گراویس ضعیف شده‌اند. در غلظت‌های بالاتر، تجمع استیل کولین به فیبریلاسیون الیاف عضلانی می‌انجامد. تحریک ناهماهنگ نورون حرکتی نیز ممکن است رخ دهد که خود به فاسیکولاسیون منجر شده و کل واحد حرکتی را در بر می‌گیرد. با مهار قابل توجه استیل کولین استراز، انسداد عصبی - عضلانی به واسطه دپلاریزاسیون رخ می‌دهد که ممکن است همان گونه که در مورد سوکسینیل کولین دیده می‌شود، با یک دوره انسداد بدون واسطه دپلاریزاسیون[1] دنبال شود (جدول ۲-۲۷ و شکل ۷-۲۷ را ببینید).

بعضی مهارکننده‌های کولین استراز کارباماتی ۴ ظرفیتی، مانند نئوستیگمین دارای اثر مستقیم آگونیستی نیکوتین در اتصال عصبی - عضلانی نیز می‌باشند که ممکن است به سودمندی این عوامل در درمان میاستنی مربوط باشد.

## ■ فارماکولوژی بالینی مقلدهای کولین

استفاده‌های درمانی عمده مقلدهای کولین در درمان بیماری‌های چشم (گلوکوم، ازوتروپی تطابقی)، دستگاه گوارشی و ادراری (آتونی بعد از عمل، مثانه نوروژنیک)، اتصال عصبی عضلانی (میاستنی‌گراویس، فلج عصبی - عضلانی ناشی از کورار) و در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر می‌باشد. مهارکننده‌های کولین استراز گاهی در درمان مصرف بیش از حد آتروپین و به ندرت در درمان آریتمی دهلیزی معین مورد استفاده قرار می‌گیرند.

---
1- Non-dipolrizing blockode

## کاربرد بالینی

**A. چشم**

گلوکوم بیماری است که با افزایش فشار داخل چشمی مشخص می‌شود. محرک‌های موسکارینی و مهارکننده‌های کولین استراز با انقباض جسم مژگانی و تسهیل جریان خروجی مایع زلالیه و نیز احتمالاً با کاهش ترشح آن، فشار داخل چشمی را کاهش می‌دهند (شکل ۹-۶ را ببینید). در گذشته گلوکوم توسط آگونیست‌های مستقیم (پیلوکارپین، متاکولین، کرباکول) یا مهارکننده‌های کولین استراز (فیزوستیگمین، دمکاریوم[1]، اکوتیوفات، ایزوفلورونات) درمان می‌شد. در مورد گلوکوم مزمن، این داروها به طور عمده توسط بتا ـ بلاکرهای موضعی و مشتقات پروستاگلاندین جایگزین شده‌اند.

گلوکوم زاویه بسته حاد، یک اورژانس پزشکی است که معمولاً ابتدا با دارو درمان می‌شود اما جهت تصحیح دائمی عمدتاً به جراحی نیاز دارد. درمان اولیه، اغلب شامل ترکیبی از یک آگونیست موسکارینی مستقیم و یک مهارکننده کولین استراز (مثلاً پیلوکارپین) و نیز داروهای دیگر می‌باشد. وقتی فشار داخل چشمی کنترل شد و خطر از دست‌دادن بینایی برطرف گردید، بیمار می‌تواند برای جراحی اصلاحی (خارج‌کردن عنبیه) آماده شود. گلوکوم زاویه باز و برخی موارد گلوکوم ثانویه، بیماری‌های مزمنی هستند که با جراحی متداول قابل اصلاح نیستند. گرچه تکنیک‌های جدید لیزر به نظر مفید می‌آیند. درمان‌های دیگر گلوکوم در کادر درمان گلوکوم در فصل ۱۰ شرح داده شده‌اند.

استروپی (دوبینی) تطابقی (انحراف چشم ناشی از اشکال تطابقی در دور بینی) در کودکان کم سن، گاهی با آگونیست‌های مقلد کولین تشخیص و درمان می‌شود. مقدار مصرفی آن شبیه و یا بالاتر از مقدار مصرفی در گلوکوم است.

**B. دستگاه گوارشی و ادراری**

در اختلالات بالینی که نبود انسداد، سبب کاهش فعالیت عضله صاف می‌شوند، داروهای مقلد کولین با اثرات موسکارینی مستقیم یا غیرمستقیم ممکن است مفید باشند. این اختلالات عبارتند از: ایلئوس بعد از جراحی (آتونی یا فلج معده یا روده به دنبال دست کاری جراحی) و مگاکولون مادرزادی. احتباس ادرار می‌تواند به دنبال جراحی یا زایمان رخ داده یا ممکن است ثانویه به آسیب یا بیماری نخاعی باشد (مثانه نوروژنیک). مقلدهای کولین نیز گاهی جهت افزایش تونوسیته اسفنگتر تحتانی مری در مبتلایان به ازوفاژیت ناشی از ریفلاکس مورد استفاده قرار می‌گیرند، اما مهارکننده‌های پمپ پروتون به این منظور بیشتر مصرف می‌شوند (فصل ۶۲ را ببینید). در میان استرهای کولین، بتانکول بیشترین کاربرد را در این اختلالات دارد. بتانکول در مشکلات گوارشی، معمولاً در مقادیر ۲۵-۱۰ میلی‌گرم ۳ یا ۴ بار در روز به صورت خوراکی تجویز می‌شود. در مبتلایان به احتباس ادرار، بتانکول می‌تواند به صورت زیرجلدی با دوز ۵ میلی‌گرم به کار رفته و در صورت نیاز ۳۰ دقیقه بعد تکرار گردد. در میان مهارکننده‌های کولین استراز، نئوستیگمین، بیشترین کاربرد را در این موارد دارد. در مورد ایلئوس پارالیتیک یا آتونی مثانه، نئوستیگمین می‌تواند به صورت زیرجلدی در مقادیر ۰/۵-۱mg تجویز شود. اگر بیماران قادرند داروها را از راه دهان مصرف کنند، نئوستیگمین می‌تواند به صورت خوراکی با دوز ۱۵mg تجویز گردد. در تمام این شرایط، پزشک باید قبل از استفاده از مقلد کولین مطمئن باشد که هیچ گونه انسداد مکانیکی در جریان خروجی وجود ندارد در غیر این صورت دارو ممکن است مشکل را تشدید کرده و حتی با افزایش فشار به سوراخ‌شدن[2] بیانجامد.

پیلوکارپین مدت‌هاست جهت افزایش ترشح بزاق مورد استفاده قرار می‌گیرد. سویملین[3] مشتق کوئینوکلیدین[4] استیل کولین، یک آگونیست موسکارینی جدید با عمل مستقیم است که در درمان خشکی دهان مرتبط با سندرم شوگرن و موارد آسیب غدد بزاقی ناشی از پرتودرمانی به کار می‌رود.

**C. اتصال عصبی ـ عضلانی**

میاستنی‌گراویس بیماری خودایمنی است که اتصالات عصبی ـ عضلانی ماهیچه اسکلتی را متأثر می‌کند. در این بیماری آنتی‌بادی، ضد مهم‌ترین ناحیه ایمونوژنیک موجود بر زیرواحدهای $\alpha 1$ مجموعه گیرنده نیکوتینی ـ کانال، ساخته می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در ۸۵ درصد افراد مبتلا به میاستنی‌گراویس یافت می‌شوند. آنتی‌بادی با چندین روش، عملکرد گیرنده نیکوتینی را کاهش می‌دهد: (۱) ایجاد اتصالات متقابل[5] در گیرنده‌ها، فرآیندی که باعث به داخل کشیده‌شدن و لیز گیرنده می‌شود؛ (۲) تجزیه غشا پس‌سیناپسی و (۳) اتصال به گیرنده‌های نیکوتینی و در نتیجه مهار عملکرد آنها. یافته‌های شایع عبارتند از: افتادگی پلک (پتوز)، دوبینی، مشکل در صحبت‌کردن، بلعیدن و ضعف اندام. بیماری شدید ممکن است همه ماهیچه‌ها از جمله ماهیچه‌های ضروری برای تنفس را تحت تأثیر قرار دهد. این بیماری شبیه فلج عصبی ـ عضلانی ایجاد شده توسط d- توبوکورارین و داروهای مسدودکننده عصبی

1- Demecarium
2- Perforation
3- Cevimeline
4- Quinuclidine
5- cross-linking

ـ عضلانی غیردپلاریزه‌کننده است. (فصل ۲۷ را ببینید). مبتلایان به میاستنی به شدت به عمل داروهای کوراری و دیگر داروهایی که با انتقال عصبی ـ عضلانی تداخل می‌کنند مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی حساسند.

مهارکننده‌های کولین استراز ـ اما نه آگونیست‌های گیرنده استیل کولین با عمل مستقیم ـ در درمان میاستنی بسیار ارزشمندند. بیمارانی که تنها دچار میاستنی چشمی هستند، ممکن است با تجویز مهارکننده کولین استراز به تنهایی، درمان شوند (شکل 4B-7). بیمارانی که بیماری گسترده‌تری دارند، علاوه بر این، نیازمند دریافت داروهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی (استروئیدها، سیکلوسپورین و آزاتیوپرین) می‌باشند. در بعضی بیماران، غده تیموس با جراحی خارج می‌شود. در موارد شدید بیماری، تجویز ایمونوگلوبولین‌ها و پلاسمافرزیس ممکن است، سودمند باشد.

ادروفونیوم گاهی به عنوان تست تشخیصی میاستنی به کار می‌رود. بعد از این که اندازه‌گیری‌های پایه قدرت عضلانی به عمل آمد یک دوز ۲ میلی‌گرمی به صورت داخل وریدی تزریق می‌گردد. اگر پس از ۴۵ ثانیه هیچ واکنشی رخ ندهد، 8mg دیگر نیز ممکن است تجویز شود. اگر بیمار مبتلا به میاستنی‌گراویس باشد، معمولاً بهبود قدرت عضلانی مشاهده می‌شود که حدود ۵ دقیقه به طول می‌انجامد.

معمولاً در بیماران میاستنی بسیار ناخوش باید میاستنی شدید (بحران میاستنی) از درمان بیش از حد دارویی (بحران کولینرژیک) افتراق داده شده و این بیماران در بیمارستان‌های واجد دستگاه‌های حمایتی اورژانسی کافی (مانند ونتیلاتورهای مکانیکی) کنترل شوند. ادروفونیوم جهت ارزیابی کفایت درمان با مهارکننده‌های کولین استراز طولانی اثرتر در مبتلایان به میاستنی‌گراویس، نیز به کار می‌رود. اگر مقادیر زیاد مهارکننده کولین استراز استفاده شده باشد، بیماران ممکن است به دلیل انسداد ناشی از دپلاریزاسیون در صفحه انتهایی حرکتی، به طور کاذب ضعیف شوند. هم چنین این بیماران ممکن است علائم تحریک زیاد گیرنده‌های موسکارینی (کرامپ‌های شکمی، اسهال، افزایش تولید بزاق، ترشحات فراوان برونشی، میوز، برادی‌کاردی) را بروز دهند. تجویز دوزهای پایین ادروفونیوم (۲-۱ میلی‌گرم داخل وریدی) در بیماری که تحت درمان با مقادیر زیاد مهارکننده کولین استراز قرار دارد، هیچ گونه بهبودی ایجاد نمی‌کنند یا ضعف را بدتر می‌کنند. از طرف دیگر، بهبود بیمار با ادروفونیوم، ممکن است بیانگر نیاز به افزایش مقدار مهارکننده کولین استراز باشد.

درمان طولانی مدت میاستنی‌گراویس معمولاً با پیریدوستیگمین انجام می‌شود، نئوستیگمین یا آمبنونیوم[1]، درمان‌های جایگزین هستند. مقدار مصرفی برپایه تغییر قدرت عضلانی، به میزان بهینه می‌رسد. این داروها نسبتاً کوتاه اثر بوده و بنابراین به دوزهای متعدد (هر ۶ ساعت جهت پیریدوستیگمین و آمبنونیوم و هر ۴ ساعت در مورد نئوستیگمین، جدول ۴-۷) نیاز می‌باشد. داروهای آهسته رهش[2] موجودند اما در صورت نیاز باید در هنگام شب مصرف شوند. مهارکننده‌های کولین استراز طولانی اثرتر مانند عوامل ارگانوفسفره مورد استفاده قرار نمی‌گیرند چرا که مقدار مورد نیاز آن‌ها در این بیماری بیش از حد متغیر است که اجازه کنترل آرام با داورهای طولانی اثر را بدهد.

اگر اثرات موسکارینی چنین درمانی قابل توجه باشد، می‌توان آن را با تجویز داروهای ضدموسکارینی مانند آتروپین کنترل کرد. معمولاً نسبت به اثرات موسکارینی مهارکننده‌های کولین‌استراز تحمل ایجاد می‌شود بنابراین درمان با آتروپین مورد نیاز نیست.

انسداد عصبی عضلانی به موازات بی‌هوشی جراحی با استفاده از شل‌کننده‌های عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزه‌کننده نظیر پانکورونیوم[3] و عوامل جدیدتر ایجاد می‌شود (فصل ۲۷ را ببینید) به دنبال جراحی از بین‌بردن سریع این فلج دارویی مد نظر است که در این مورد می‌توان از مهارکننده‌های کولین استراز بهره جست (نئوستیگمین و ادروفونیوم داروهای انتخابی هستند). این داروها جهت اثر سریع، به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی تجویز می‌شوند. برخی از سموم بعضی از مارها اثرات مشابهی دارند و مصرف اسپری، مورد استفاده در بینی، نئوستیگمین در حال بررسی به منظور پیشگیری از آسیت تنفسی است.

### D. قلب

ادروفونیوم یک مهارکننده کولین استراز کوتاه اثر در درمان تاکی‌آریتمی‌ها به خصوص تاکی‌کاردی فوق بطنی حمله‌ای می‌باشد. در این مورد، ادروفونیوم با داروهای جدیدتر با مکانیسم‌های متفاوت جایگزین شده است (آدنوزین و وراپامیل[4] و دیلتیازم[5] (مسدودکننده‌های کانال کلسیم) (فصل ۱۴ را ببینید).

### E. مسمومیت ناشی از داروهای ضدموسکارینی

مسمومیت با آتروپین در کودکان بالقوه کشنده است (فصل ۸ را

1- Ambenonium
2- Sustained-release
3- Pancuronium
4- Verapamil
5- Diltiazem

ببینید) و در بالغین نیز ممکن است به اختلالات رفتاری شدید، طولانی و آریتمی بیانجامد. ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای نیز در صورت مصرف بیش از حد (اغلب با هدف خودکشی) سبب انسداد موسکارینی شدید می‌شوند (فصل ۳۰ را ببینید). انسداد گیرنده موسکارینی ناشی از تمامی این عوامل در اصل رقابتی است و می‌تواند با افزایش مقدار استیل کولین درونزاد موجود در اتصالات عصب با سلول مجری دفع گردد. از لحاظ تئوری، یک مهارکننده کولین استراز می‌تواند این اثرات را از بین ببرد. فیزوستیگمین در این مورد کاربرد دارد زیرا وارد سیستم عصبی مرکزی شده و علائم مرکزی و نیز محیطی انسداد موسکارینی را از بین می‌برد. با این وجود، همان طور که در قسمت ذیل اشاره خواهد شد، خود فیزوستیگمین می‌تواند اثرات خطرناکی بر سیستم عصبی مرکزی اعمال کند بنابراین چنین درمانی فقط در مبتلایان به افزایش خطرناک دمای بدن یا تاکی‌کاردی فوق بطنی بسیار سریع مورد استفاده قرار می‌گیرد (فصل ۵۸ را ببینید).

### F. سیستم اعصاب مرکزی

تاکرین[1] دارویی است با فعالیت ضدکولین استراز و سایر اعمال مقلد کولینی که جهت درمان بیماری آلزایمر خفیف تا متوسط مورد استفاده قرار گرفته است. تأثیرگذاری تاکرین، متوسط و سمیت کبدی آن قابل توجه است. دونپزیل[2]، گالانتامین[3] و ریواستیگمین[4]، مهارکننده‌های استیل کولین جدیدتر و انتخابی‌تری هستند که به نظر می‌رسد همان فواید بالینی متوسط تاکرین را در درمان اختلالات شناختی بیماران آلزایمر داشته باشند. با این وجود، هیچ مطالعه مداخله‌ای مقایسه‌ای بین این داروهای جدیدتر و تاکرین انجام نشده است. این داروها در فصل ۶۰ بحث شده‌اند.

## سمیت

پتانسیل سمیت محرک‌های گیرنده کولینرژیک به طور قابل توجهی بسته به میزان جذب، دسترسی به سیستم عصبی مرکزی و متابولیسم آنها متغیر است.

### A. محرک‌های موسکارینی با عمل مستقیم

داروهایی مانند پیلوکارپین و استرهای کولین در صورت تجویز بیش از حد، علائم قابل پیش‌بینی تحریک شدید موسکارینی ایجاد می‌کنند. این اثرات عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، فوریت ادرار، تولید بزاق، عرق‌کردن، اتساع عروق سطحی و تنگ‌شدن برونش‌ها تمام این اثرات به صورت رقابتی توسط آتروپین و ترکیبات مشابه مسدود می‌شوند.

قارچ‌های معینی به خصوص از جنس *Inocybe* حاوی آلکالوئیدهای موسکارینی هستند. خوردن این قارچها در عرض ۳۰-۱۵ دقیقه به علائم بارز تحریک شدید موسکارینی می‌انجامد، این آثار زیانبار بوده ولی بندرت کشنده می‌باشند. درمان این حالت با 1-2mg آتروپین به صورت تزریقی است. آمانیتا موسکاریا[5]، اولین منبع موسکارین، دارای غلظت بسیار پایین این آلکالوئید است.

### B. محرک‌های نیکوتینی با عمل مستقیم

خود نیکوتین تنها علت شایع این نوع مسمومیت است (سمیت وارنیکلین در جای دیگری در این فصل بحث شده است). سمیت حاد این آلکالوئید به خوبی شناسایی شده است اما بسیار کم اهمیت‌تر از اثرات مزمن ناشی از کشیدن سیگار است. نیکوتین علاوه بر محصولات تنباکو، در حشره‌کش‌ها نیز استفاده می‌شود. **نئونیکوتینوئید**[6] یک ترکیب صناعی است که از لحاظ ساختاری بسیار شبیه نیکوتین است. به عنوان آگونیست نیکوتین، ترکیب نئونیکوتینوئید برای حشرات بسیار سمی‌تر از مهره‌داران است. این مزیت منجر به مصرف گسترده آن در کشاورزی شده تا به عنوان محافظی برای محصولات کشاورزی باشد. اما به هر حال ترکیب نئونیکوتینوئید ازجمله ترکیباتی است مشکوک به ایجاد سندرم کلاپس کلونی در زنبورها می‌باشد و به همین دلیل کمیسیون اروپا (کلوتیانیدین، ایمیداکلوپرید و تیومتوکسان) از سال ۲۰۱۳ به مدت ۲ سال ممنوع اعلام کرده است.

۱. سمیت حاد ــ مقدار کشنده نیکوتین تقریباً ۴۰ میلی‌گرم یا ۱ قطره مایع خالص آن است. که برابر با مقدار نیکوتین در ۲ سیگار معمولی است. خوشبختانه، اغلب نیکوتین سیگار با سوختن یا فرار از طریق جریان هوای همراه با دود سیگار، تخریب می‌شود. خوردن حشره‌کش‌های نیکوتینی یا تنباکو توسط نوزادان و کودکان معمولاً باعث استفراغ شده و مقدار آلکالوئید جذب شده را محدود می‌کند.

اثرات سمی مقادیر بالای نیکوتین، حالت تشدید شده اثراتی است که قبلاً شرح داده شده‌اند. خطرناک‌ترین آنها عبارتند از: ۱) اعمال مرکزی محرک که سبب تشنج شده و ممکن است به کما و ایست تنفسی بیانجامد. ۲) دپلاریزاسیون صفحه انتهایی ماهیچه اسکلتی که ممکن است منجر به انسداد به واسطه دپلاریزاسیون و فلج تنفسی

1- Tacrine
2- Donepezil
3- Galantamine
4- Rivastigmine
5- Amanita muscaria
6- Neonicotinoid

شود و ۳) افزایش فشارخون و آریتمی قلبی.

درمان مسمومیت حاد نیکوتین به طور عمده علامتی است. تحریک شدید موسکارینی که ناشی از تحریک عقده پاراسمپاتیک است، می‌تواند توسط آتروپین کنترل شود. تحریک مرکزی معمولاً با ضدتشنج‌های تزریقی مانند دیازپام[1] درمان می‌گردد. انسداد عصبی ـ عضلانی به درمان دارویی پاسخ نداده و ممکن است به تنفس مصنوعی نیاز داشته باشد.

خوشبختانه، نیکوتین نسبتاً سریع متابولیزه و ترشح می‌شود. معمولاً بیمارانی که از ۴ ساعت اول جان سالم به در می‌برند، اگر هیپوکسی و آسیب مغزی اتفاق نیفتاده باشد، کاملاً بهبود می‌یابند.

۲. سمیت مزمن نیکوتین ـــ هزینه‌های سلامتی کشیدن تنباکو که به فرد و نیز هزینه‌های اجتماعی ـ اقتصادی آن که به جمعیت عمومی تحمیل می‌شوند هنوز کاملاً مشخص نشده است. با این وجود، در سال ۱۹۷۹ در گزارش عمومی جراحان از ترویج بهداشت و پیشگیری از بیماری چنین بیان شد که کشیدن سیگار به طور واضح بزرگ‌ترین علت قابل پیش‌گیری ناخوشی و مرگ زودهنگام در ایالات متحده است. این بیانیه با مطالعات فراوانی متعاقب آن حمایت شده است. متأسفانه، این حقیقت که مهم‌ترین بیماری‌های مرتبط با تنباکو، دیر بروز می‌کنند، انگیزه بهداشتی ترک سیگار را کاهش می‌دهد.

قدرت اعتیادزایی سیگار مستقیماً به محتوای نیکوتین آن مرتبط است. معلوم نشده است که خود نیکوتین تا چه حد در ایجاد سایر اثرات جانبی ثبت شده ناشی از مصرف مزمن تنباکو، نقش دارد. بسیار محتمل به نظر می‌رسد که افزایش ریسک بیماری عروقی و مرگ ناگهانی ناشی از بیمای عروق کرونر را که با سیگارکشیدن همراه است، بتوان به نیکوتین نسبت داد. هم چنین، نیکوتین احتمالاً با بروز بالای عود زخم در افراد سیگاری مبتلا به زخم پپتیک رابطه دارد.

رویکردهای بسیاری جهت کمک به افراد در ترک سیگار، وجود دارد. یک رویکرد، درمان جایگزین به وسیله اقسام آدامس جویدنی، چسب‌های پوستی، اسپری بینی یا استنشاق کننده‌های نیکوتینی می‌باشد. همه عوامل فوق در بیمارانی که انگیزه قوی جهت ترک سیگار دارند، مؤثر است و از پتانسیل سوءمصرف کمی نیز برخوردار می‌باشند. اثربخشی آنها ناشی از جذب آهسته نیکوتین و اثر بر گیرنده‌های $\alpha4\beta2$ در دستگاه اعصاب مرکزی است که با ایجاد احساس سرخوشی ناشی از سیگار کشیدن می‌شود و تمایل به سیگارکشیدن را کاهش می‌دهد.

داروی بسیار مؤثر دیگر وارنیکیلین[2] است. این دارو یک آگونیست نسبی صناعی است که بر سطح گیرنده‌های نیکوتینی $\alpha4\beta2$ اثر می‌کند. وارنیکیلین، تا حدی در ترک سیگار مؤثر است. همچنین به علت نیمه عمر طولانی خود دارای اثرات آنتاگونیستی می‌باشد که از اثر تحریک کننده رهاسازی دوپامین بر گیرنده‌های $\alpha4\beta2$ پیش‌سیناپسی جلوگیری می‌کند (فصل ۲۰). بروز عوارض جانبی روان‌شناختی و قلبی و عروقی نیز پس از ورود به بازار گزارش شده است. تأثیر وارنیکیلین در مقایسه با بوپروپیون[3]، داروی ضد افسردگی بیشتر است هر چند عوارضی چون تهوع و استفراغ، بی‌خوابی و تشدید علایم بیماری روانی از جمله افسردگی و اضطراب، مصرف آن را تا حدی محدود کرده است. بروز عوارض جانبی روان‌شناختی و قلبی و عروقی نیز پس از ورو به بازار گزارش شده است. بنابراین برخی از اثرات بوپروپیون در ترک سیگار ناشی از آنتاگونیستی غیررقابتی این دارو برگیرنده‌های نیکوتینی می‌باشد که خاصیت انتخابی در برخی از زیرواحدهای نورونی نشان می‌دهد (فصل ۲ را ببینید).

### C. مهارکننده‌های کولین استراز

اثرات سمی حاد مهارکننده‌های کولین استراز نیز مانند داروهای با اثر مستقیم، اعمال دارویی شدت یافته آنهاست. منبع عمده این مسمومیت‌ها استفاده از آفت‌کش‌ها در مصرف کشاورزی و خانگی است. درمان مهارکننده‌های کولین استراز حدود ۱۰۰ سم ارگانوفسفره و ۲۰ ترکیب کارباماتی در آفت‌کش‌ها و کرم‌کش‌های دامپزشکی مورد استفاده، در ایالات متحده موجودند. مهارکننده‌های کولین‌استراز که در کشاورزی کاربرد دارند، قادرند به آهستگی یا به سرعت، باعث بروز علایمی شوند. مهارکننده‌های کولین‌استرازی که به عنوان عوامل شیمیایی مصرف می‌شوند (همچون سومان، سارین، VX) به علت مصرف در غلظت‌های بالا، به سرعت باعث بروز علایم می‌شوند.

در بیمارانی که در معرض مقادیر فراوان این عوامل قرار گرفته‌اند مسمومیت حاد باید تشخیص داده شده و سریعاً درمان شود. علائم برجسته اولیه، مربوط به تحریک شدید موسکارینی است. میوز، تولید بزاق، عرق‌کردن، تنگ‌شدن برونش‌ها، استفراغ و اسهال، درگیری سیستم عصبی مرکزی (اختلالات شناختی،

---

1- Diazepam
2- Vareniciline
3- Bupropion

تشنج و کما) به سرعت در پی آمده و با اثرات نیکوتینی محیطی به خصوص انسداد عصبی ـ عضلانی ناشی از دپلاریزاسیون همراهند. درمان همیشه عبارت است از: ۱) حفظ علائم حیاتی ـ (تنفس به ویژه ممکن است مختل باشد). ۲) آلودگی‌زدایی به منظور پیشگیری از جذب بیشتر ـ در این مورد ممکن است بیرون آوردن تمام لباس‌ها و شستن پوست در مواردی که فرد در معرض اسپری و گردو غبار بوده است، مورد نیاز باشد و ۳) تجویز آتروپین تزریقی در مقادیر بالا به تعداد دفعات لازم، جهت کنترل علائم تحریک شدید موسکارینی. درمان در اغلب موارد شامل استفاده از پرالیدوکسیم همان‌گونه که در فصل ۸ نیز توضیح داده شده است و تجویز بنزودیازپین‌ها جهت تشنج می‌باشد.

درمان‌های پیشگیری مسمومیت ناشی از مهارکننده‌های کولین‌استراز که به عنوان سموم آفت‌کش در کشاورزی کاربرد دارند، جهت حفاظت سربازان و شهروندان، تبیین شده است. حفاظت توسط پیریدوستیگمین تأمین می‌شود که قبل از اتصال سموم به آنزیم، مکان‌های اثر عوامل ارگانوفسفره را اشغال کرده و بدین ترتیب مانع مهار طولانی‌مدت کولین‌استراز، می‌گردد. از آنجایی که پیریدوستیگمین به سادگی وارد دستگاه اعصاب مرکزی نمی‌شود، محافظت ناشی از آن، محدود است. مهار آنزیمی ناشی از پیریدوستیگمین، چند ساعت دوام دارد (جدول ۴-۷) که طی این مدت سموم ارگانوفسفره از بدن دفع می‌شوند.

مواجهه طولانی مدت با ترکیبات ارگانوفسفره معین از جمله برخی از مهارکننده‌های کولین استراز ارگانوفسفره، سبب ایجاد نوروپاتی در اثر از دست‌دادن میلین نورون‌ها می‌شود. **تری‌ارتوکرزیل فسفات**[1] (افزودنی مورد استفاده در روغن‌های روان‌کننده)، نمونه بارز این دسته است. این آثار با مهار کولین استراز حاصل نمی‌شود. این نوع نوروپاتی ناشی از مهار استراز[2] (NTE) دارای علایمی همچون ضعف عضلات انتهایی اندام فوقانی و تحتانی و قدم‌های نااستوار می‌باشد که ۱ تا ۲ هفته پس از مواجه با این سموم روی می‌دهد. عارضه عصبی دیگر، سندرم حد واسط[3] خوانده می‌شود که ۱ تا ۴ هفته پس از مواجهه با آفت‌کش‌های ارگانوفسفره به وقوع می‌پیوندد. مشخصه این سندرم نیز ضعف عضلانی است با منشأ آن مشخص نیست ولی احتمال داده می‌شود که با مهار کولین‌استراز رابطه داشته باشد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **DIRECT-ACTING CHOLINOMIMETICS** | |
| Acetylcholine | Miochol-E |
| Bethanechol | Generic, Urecholine |
| Carbachol | |
| Ophthalmic (topical) | Isopto Carbachol, Carboptic |
| Ophthalmic (intraocular) | Miostat, Carbastat |
| Cevimeline | Generic, Evoxac |
| Nicotine | |
| Transdermal | Generic, Nicoderm CQ, Nicotrol |
| Inhalation | Nicotrol Inhaler, Nicotrol NS |
| Gum | Generic, Commit, Nicorette |
| Pilocarpine | |
| Ophthalmic (drops)1, 2, 4, 6 | Generic, Isopto Carpine |
| Ophthalmic sustained-release inserts | Ocusert Pilo-20, Ocusert Pilo-40 |
| Oral | Salagen |
| Varenicline | Chantix |
| **CHOLINESTERASE INHIBITORS** | |
| Donepezil | Generic, Aricept |
| Echothiophate | Phospholine |
| Edrophonium | Generic, Tensilon |
| Galantamine | Generic, Reminyl, Razadyne |
| Neostigmine | Generic, Prostigmin |
| Physostigmine | Generic, Eserine |
| Pyridostigmine | Generic, Mestinon, Regonol |
| Rivastigmine | Exelon |

## پاسخ مطالعه مورد

علایم بیمار بیانگر مسمومیت با ارگانوفسفات‌های مهارکننده کولین استراز می‌باشد. از همراه بیمار پرسیده شود که آیا وی می‌تواند سم بکار رفته را پیدا کند. با خارج کردن لباس‌های بیمار و شستشوی قسمت‌های تحت تأثیر قرار گرفته سم زدایی را آغاز کنید. از باز بودن راه‌های هوائی اطمینان حاصل نموده و بیمار را تحت درمان با تنفس مصنوعی (با اکسیژن) قرار دهید. به منظور کنترل افزایش اثرات و علایم موسکارینی (دیس پنه، ترشح اشک، گیجی) آتروپین به میزان (۰/۵-۵mg) بصورت وریدی تجویز شود. به منظور کنترل افزایش اثرات نیکوتینی ۲PAM (ابتدا محلول ۲-۱٪ ظرف مدت ۳۰-۱۵ دقیقه) انفوزیون شود و بدنبال آن محلول ۱ درصد (۲۰۰-۵۰۰mg/h) انفوزیون شده تا میزان فاسیکولاسیون عضلات کاهش یابد. در صورت نیاز همکاران بیمار نیز سم زدایی شده و تمام لباس‌های آن‌ها خارج شود.

1- Triorthocresyl phosphate
2- Neuropathy target esterase
3- intermediate syndrome

خلاصه: داروهای مورد مصرف جهت تقلید اثرات کولینرژیک

| زیرگروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **استرهای کولین با اثر مستقیم** | | | | |
| • بتانکول | آگونیست موسکارینی با اثرات خفیف بر گیرنده‌های نیکوتینی | فعال‌کردن گیرنده‌های M1، M2 و M3 در تمامی بافت‌های محیطی، باعث افزایش رهاسازی، انقباض عضلات صاف (به جز شل‌کننده‌های عضلات صاف عروقی)، و تغییرات ضربان قلب می‌شود. | ایلئوس نوروژنیک پس از جراحی و احتباس ادراری | خوراکی و تزریقی، طول اثر ۳۰ دقیقه. دارو وارد دستگاه اعصاب مرکزی نمی‌شود. سمیت: افزایش اثرات مقلد پاراسمپاتیک به ویژه برونکواسپاسم در بیماران مبتلا به آسم. تداخلات: اثرات مضاعف در صورت تجویز همزمان با سایر مقلدهای پاراسمپاتیک |
| • کارباکول: آگونیست غیرانتخابی موسکارینی و نیکوتینی؛ سایر مشخصات شبیه بتانکول است؛ تقریباً منحصراً جهت گلوکوما و از طریق موضعی تجویز می‌شود. | | | | |
| **آلکالوئیدهای موسکارینی با اثر مستقیم یا صناعی** | | | | |
| • پیلوکارپین | شبیه بتانکول، آگونیست نسبی | شبیه بتانکول | گلوکوما، سندرم شوگرن | تجویز خوراکی یا موضعی. سمیت و تداخلات: شبیه بتانکول |
| • سوی‌میلن: صناعی و انتخابی گیرنده M3؛ شبیه پیلوکارپین | | | | |
| **آگونیست‌های نیکوتینی با اثر مستقیم** | | | | |
| • نیکوتین | آگونیست هر دو گیرنده $N_N$ و $N_M$ | نورون‌های اتونوم پس‌گانگلیونی (هم سمپاتیک و هم پاراسمپاتیک)، نورون‌های عضلات اسکلتی و صفحه انتهایی را فعال می‌کند. وارد CNS شده و گیرنده‌های $N_N$ را تحریک می‌کند. | کاربرد پزشکی در ترک سیگار، کاربرد غیرپزشکی در تهیه سیگار و حشره‌کش‌ها | آدامس‌های خوراکی، چسب‌های پوستی ترک سیگار. سمیت: افزایش فعالیت گوارش، تهوع، استفراغ، اسهال حاد، افزایش فشارخون. دوزهای بالا موجب صرع می‌شود. فاکتور خطر در اختلالات GI و حوادث قلبی ـ عروقی طی استفاده طولانی. تداخلات: اثرات فزاینده در صورت تجویز همزمان با محرک‌های CNS |
| • وارنیکلین: آگونیست نسبتاً اختصاصی بر سطح گیرنده‌های نیکوتینی $\alpha 4\beta 2$ کاربرد منحصراً در ترک سیگار | | | | |
| **مهارکننده‌های کولین‌استراز با اثر کوتاه** | | | | |
| • ادروفونیوم | الکل، پیوند مختصری با مکان فعال استیل‌کولین استراز (AchE) برقرار و مانع افزایش استیل‌کولین (Ach) می‌شود. | تشدید کلیه اثرات Ach. افزایش فعالیت پاراسمپاتیک و انتقالات نورونی سوماتیک به عضلات | تشخیص و درمان حاد میاستنی‌گراویس | تزریقی. آمین چهارتایی، وارد CNS نمی‌شود. سمیت: افزایش تقلید پاراسمپاتیک، اثرات فزاینده طی تجویز همزمان با داروهای مقلد سمپاتیک |

خلاصه: داروهای مورد مصرف جهت تقلید اثرات کولینرژیک (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **مهارکننده‌های کولین استراز با اثرات متوسط** | | | | |
| • نئوستیگمین | ایجاد اتصالات کووالان با AchE، ولی هیدرولیز شده و رها می‌شود. | همچون ادروفونیوم ولی با اثرات طولانی‌تر | میاستنی‌گراویس. ایلئوس پس از اعمال جراحی و نوروژنیک و احتباس ادراری | خوراکی و تزریقی؛ آمین چهارتایی، وارد CNS نمی‌شود. طول اثر: ۴-۲ ساعت. سمیت و تداخلات: همچون ادروفونیوم |
| پیریدوستیگمین: همچنین نئوستیگمین، اما طول اثر بیشتر (۴ تا ۶ ساعت) در میاستنی گراویس کاربرد دارد. | | | | |
| فنیروستیگمین: همچون نئوستیگمین، اما آمین نوع سوم طبیعی، وارد CNS می‌شود. | | | | |
| **مهارکننده‌های کولین‌استراز بلندمدت** | | | | |
| • اکوتیوفات | همچون نئوستیگمین ولی بسیار آهسته‌تر رها می‌شود. | همچون نئوستگیمین ولی با اثرات طولانی‌تر | Obsolete، در گلوکوما نیز تجویز شده است | تنها کاربرد موضعی دارد. سمیت: سردرد، اووئیت، تاری دید |
| • مالاتیون: حشره‌کش، در پستانداران و پرندگان نسبتاً بی‌خطر است چراکه توسط سایر آنزیم‌ها به محصولات بی‌خطر متابولیزه می‌شود، بعضی کاربردهای پزشکی به عنوان ضد انگل‌های خارجی | | | | |
| • پاراتیون، سایرین: حشره‌کش، جهت همه حیوانات خطرناک است؛ مسمومیت با آن از اهمیت خاص برخوردار است چراکه کارگران مزرعه با این مواد جهت کاربردهای کشاورزی، در مواجه می‌باشند (متن را ببینید). | | | | |
| • سارین، سایرین: گاز اعصاب، منحصراً در جنگ‌ها و فعالیت‌های تروریستی استفاده می‌شود. | | | | |

فصل



# داروهای مسدودکننده گیرنده‌های کولینرژیک

## مطالعه مورد

آقای JH، یک معمار ۶۳ ساله، مهندس راه و ساختمان، نزد پزشک خانواده از برخی علایم ادراری شکایت می‌کند. او بیان می‌کند که ۸ سال است که از فشار خون رنج می‌برد و با دیورتیک تیازیدی و داروی مهارکننده آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین تحت درمان مناسب قرار داشته است. طی همین دوران، دچار علایم هیپرتروفی پروستاتیک خوش‌خیم بوده است که نهایتاً طی جراحی پروستاتکتومی، علایم وی بهبود یافته است. در حال حاضر او از افزایش دفعات ادرار شاکی می‌باشد که چنین وضعیتی زندگی روزمره وی را مختل کرده است. شما در مورد علت بیماری وی چه تصوری دارید؟ جهت تأیید تشخیص خود نیازمند چه اطلاعاتی می‌باشید؟ چه مراحل درمانی را برای وی اجرا می‌کنید؟

آنتاگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک نیز مانند آگونیست‌ها براساس میل ترکیبی به گیرنده خاص خود به دو گروه نیکوتینی و موسکارینی تقسیم می‌شوند. مسدودکننده‌های عقده‌ای و مسدودکننده‌های اتصال عصبی ـ عضلانی داروهای ضدنیکوتینی را تشکیل می‌دهند. داروهای مسدودکننده عقده‌ای استفاده بالینی ناچیزی دارند و در انتهای فصل شرح داده می‌شوند. مسدودکننده‌های عصبی عضلانی در فصل ۲۷ بحث شده‌اند. این فصل بر داروهای مسدودکننده گیرندهای موسکارینی تأکید می‌کند.

براساس اطلاعات حاصل از اتصال لیگاندها و کلون cDNA، ۵ نوع گیرنده موسکارینی شناخته شده‌اند (فصل ۶ و ۷ را ببینید). به طور معمول یک نام‌گذاری استاندارد ($M_1$ تا $M_5$) برای این انواع استفاده می‌شود و شواهد موجود بر پایه انتخابی بودن آنتاگونیست‌ها و اگونیست‌ها، حاکی از آنند که تفاوت‌های عملکردی بین این انواع وجود دارد. ساختار کریستالوگرافیک با اشعه X در گیرنده‌های $M_2$ و $M_3$ موسکارینی با آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده گزارش شده است. اگرچه در هر دو شباهت هایی وجود دارد اما تفاوت‌های اساسی در ساختار دوز هر واحد به ویژه در ناحیه محل اتصال لیگاند وجود دارد. اطلاعات ساختاری با جزئیات بیشتر می‌توانند زمینه توسعه و ساخت داروهای آلوستریک و اورتواستریک انتخابی‌تر برای این زیرواحدها را فراهم کند. گیرنده $M_1$ در نورون‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)، جسم سلولی نورون‌های پس عقده‌ای سمپاتیک و بسیاری از جایگاه‌های پیش سیناپسی واقع می‌باشد. گیرنده‌های $M_2$ در میوکارد، عضلات صاف و برخی از جایگاه‌های نورونی وجود دارد. گیرنده‌های $M_3$ در غشاء سلول‌های مجری به خصوص سلول‌های غده‌ای و عضله صاف موجود می‌باشد. به نظر می‌رسد گیرنده‌های $M_4$ و $M_5$ اهمیت کمتری داشته باشند و نقش اصلی آنها در دستگاه اعصاب مرکزی باشد تا محیطی.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای مسدودکننده گیرنده‌های موسکارینی

آنتاگونیست‌های موسکارینی، گاهی پاراسمپاتولیتیک خوانده می‌شوند زیرا اثرات تحریک خودکار پاراسمپاتیک را مسدود می‌کنند. به همین دلیل، اصطلاح "ضدموسکارینی" ارجح است.

ترکیبات طبیعی دارای اثرات ضدموسکارینی، هزاران سال است به عنوان دارو، سم و مواد آرایشی شناخته و استفاده شده‌اند. **آتروپین** نمونه بارز این داروهاست. بسیاری از آلکالوئیدهای گیاهی مشابه شناخته شده‌اند، و صدها ترکیب ضدموسکارینی صناعی ساخته شده است.

## شیمی و فارماکوکینتیک

### A. منبع و شیمی

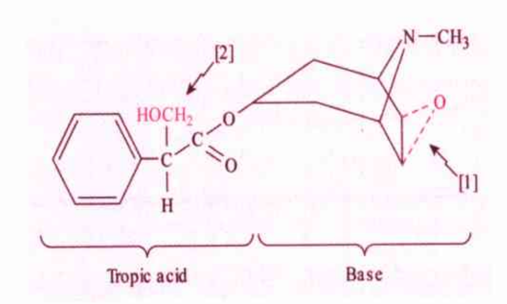
آتروپین و ترکیبات طبیعی مشابه آن استرهای آلکالوئید اسید تروپیک هستند که آمین ۳ ظرفیتی دارند (شکل ۱-۸). آتروپین (هیوسیامین[1]) در گیاه *Atropa belladona* (deadly nights hade)، و *Datura Stramonium* (Jim sonweed، Jimsonweed)، Sacred Datura یا thorn apple یافت می‌شود. **اسکوپولامین** (هیوسین) به صورت ایزومر L(-) در گیاه *Hyoscyamus niger* یا *henbane* یافت می‌شود. آتروپین در طبیعت L(-)-hyscyamine است. اما این ترکیب به آسانی راسمیک شده و بدین ترتیب فرم تجاری آن به صورت L-hyoscyamine و d راسمیک است. ایزومرهای L(-) هر دو آلکالوئید حداقل ۱۰۰ برابر قوی‌تر از ایزومرهای d(+) هستند.

مولکول‌های نیمه صناعی و صناعی متعددی اثرات ضدموسکارینی دارند. اعضای دارای آمین ۳ ظرفیتی در این گروه (شکل ۲-۸) اغلب به علت اثراتشان روی چشم یا سیستم عصبی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گیرند. بسیاری از داروهای آنتی‌هیستامین (فصل ۱۶ را ببینید)، آنتی‌سایکوتیک (فصل ۲۹ را ببینید) و ضدافسردگی (فصل ۳۰ را ببینید) ساختارهای مشابه داشته و قابل پیش‌بینی است که اثرات ضد موسکارینی قابل توجه داشته باشند.

آمین‌های ۴ ظرفیتی ضدموسکارینی (شکل ۲-۸) با کاهش اثرات اعمال شده بر سیستم عصبی مرکزی، اثرات محیطی‌تری ایجاد می‌نمایند.

### B. جذب

این آلکالوئیدهای طبیعی و اغلب داروهای ضدموسکارینی دارای آمین ۳ ظرفیتی، به خوبی از روده و غشاهای ملتحمه‌ای جذب می‌شوند. برخی از آنها مثلاً اسکوپولامین‌ها اگر در یک حامل مناسب قرار داده شوند حتی از راه پوست[2] نیز جذب می‌شوند، بالعکس، فقط ۳۰-۱۰٪ یک دوز داروی ضدموسکارینی دارای آمین ۴ ظرفیتی بعدازتجویز خوراکی جذب می‌شود که این مطلب کاهش محلولیت در چربی این مولکول باردار را منعکس می‌کند.




**شکل ۱-۸.** ساختار آتروپین (اکسیژن در محل [1] وجود ندارد) یا اسکوپولامین (اکسیژن در محل مذکور موجود است). در هوماتروپین[3]، گروه هیدروکسی متیل در موقعیت [2] با یک گروه هیدروکسی جایگزین شده است و فاقد اکسیژن در محل [1] است.

### C. توزیع

آتروپین و عوامل ۳ ظرفیتی دیگر به طور گسترده در بدن توزیع می‌شوند: طی ۳۰ دقیقه تا ۱ ساعت به سطوح قابل‌توجهی در سیستم عصبی مرکزی می‌رسند این امر می‌تواند دوز تحمل شده دارو را هنگامی که برای حصول اثرات محیطی مصرف شده است، محدود نماید. اسکوپولامین به سرعت و به‌طور کامل به سیستم عصبی مرکزی انتشار یافته و در آن‌جا اثرات عمده‌تری نسبت به اکثر داروهای ضدموسکارینی دیگر دارد. بالعکس، مشتقات ۴ ظرفیتی بسیار کم وارد مغز می‌شوند، بنابراین در مقادیر پایین فاقد اثر بر سیستم عصبی مرکزی هستند.

### D. متابولیسم و ترشح

آتروپین پس از تجویز، طی دو مرحله از خون پاک می‌شود: $t_{1/2}$ فاز سریع ۲ ساعت و $t_{1/2}$ فاز آهسته حدود ۱۳ ساعت می‌باشد. حدود ۵۰٪ آن بدون تغییر در ادرار ترشح می‌گردد. بخش باقی‌مانده، اغلب، به صورت محصولات هیدرولیز و کونژوگاسیون در ادرار ظاهر می‌شود. اثر دارو بر عملکرد پاراسمپاتیک در تمام ارگان‌ها به جز چشم به سرعت کاهش می‌یابد. اثرات آن بر عنبیه و عضله مژگانی ۷۲ ساعت یا بیشتر تداوم می‌یابد.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم عمل

آتروپین سبب انسداد برگشت‌پذیر (فصل ۲ را ببینید) اعمال مقلد

1- Hyoscyamine
2- Transdermal
3- Homatropine

Quaternary amines for gastrointestinal applications (peptic disease, hypermotility):

**Propantheline**

**Glycopyrrolate**

Tertiary amines for peripheral applications:

**Pirenzepine**
**(peptic disease)**

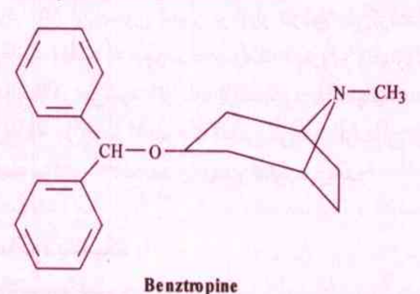
**Dicyclomine**
**(peptic disease, hypermotility)**

**Tropicamide**
**(mydriatric, cycloplegic)**

Quaternary amine for use in asthma:

**Tiotropium**

Tertiary amine for Parkinson's disease:




**Benztropine**

**شکل ۲-۸.** ساختار برخی از داروهای ضدموسکارینی صناعی و نیمه صناعی

جدول ۱-۸ انواع گیرنده‌های موسکارینی و آنتاگونیست‌های آنها

| ویژگی | انواع | | |
|---|---|---|---|
| | $M_1$ | $M_2$ | $M_3$ |
| محل‌های اصلی | اعصاب | قلب، اعصاب، عضله صاف | غدد، عضله صاف، اندوتلیوم |
| سیستم اجرایی غالب | $\uparrow IP_3$-$\uparrow DAG$ | ↓ cAMP، جریان کانال $\uparrow K^+$ | $\uparrow IP_3$، $\uparrow DAG$ |
| آنتاگونیست‌ها | پیرنزپین، تلنزپین، دی‌سیکلومین[۲]، تری هگزی‌فنیدیل[۳] | گالامین[۱]، متوکترامین، AF-DX116[۴] | 4-DMPA، داریفناسین، سولیفناسین، اکسی‌بوتینین، تولترودین |
| ثابت جداسازی تقریبی[۵] | | | |
| آتروپین | ۱ | ۱ | ۱ |
| پیرنزپین | ۲۵ | ۳۰۰ | ۵۰۰ |
| AF-DX116 | ۲۰۰۰ | ۶۵ | ۴۰۰۰ |
| داریفناسین | ۷۰ | ۵۵ | ۸ |

۱. استفاده بالینی به عنوان یک عامل مسدودکننده عصبی ـ عضلانی (قدیمی)
۲. استفاده بالینی به عنوان یک عامل ضداسپاسم روده‌ای
۳. استفاده بالینی در درمان بیماری پارکینسون
۴. این ترکیب فقط در تحقیقات استفاده می‌شود.
۵. نسبت به آتروپین اعداد کوچک‌تر نمایان‌گر میل ترکیبی بالاتر هستند.

کولین در گیرنده‌های موسکارینی می‌شود، بدین معنی که آثار مقادیر کم آتروپین می‌تواند با غلظت بالاتر استیل کولین و یا آگونیست موسکارینی معادل آن رفع شود. مطالعات تجربی موتاسیون‌ها، چنین اظهار می‌کند که آسپارتات موجود در سومین سگمان ترانس ممبران گیرنده هفت زنجیره‌ای[۱]، با اتم نیتروژن استیل‌کولین پیوند یونی برقرار می‌کند. این اسید آمینه برای اتصال داروهای ضد موسکارینی نیز لازم است. وقتی آتروپین به گیرنده موسکارینی متصل می‌شود، از اعمالی نظیر آزادشدن اینوزیتول تری‌فسفات ($IP_3$) و مهار آدنیلیل سیکلاز که ناشی از آگونیست‌های موسکارینی هستند جلوگیری می‌کند (فصل ۷ را ببینید). به طور معمول، آنتاگونیست‌های موسکارینی، ترکیبات خنثایی هستند که با اتصال به گیرنده مانع اتصال آگونیست می‌شوند. شواهدی که اخیراً به دست آمده‌اند، حاکی از آن است که گیرنده‌های موسکارینی اصولاً فعال هستند و اغلب داروهایی که اثر استیل‌کولین را مهار می‌کنند، در واقع آگونیست‌های معکوسی هستند (فصل ۱ را ببینید) که توازن را به سمت حالت غیرفعال گیرنده سوق می‌دهند. از جمله این داروهای بلوک‌کننده موسکارینی که آگونیست معکوس می‌باشند، می‌توان به آتروپین، پیرنزپین، تری‌هگزی‌فنیدیل، AF-DX116، 4-DAMP و یک مشتق متیله از اسکوپولامین اشاره نمود (جدول ۱-۸).

اثربخشی داروهای ضدموسکارینی بسته به بافت و منبع آگونیست متفاوت است. حساس‌ترین بافت‌ها به آتروپین عبارتند از: غدد بزاقی، برنشیال و عرق. ترشح اسید توسط سلول‌های پاریتال معده کم‌ترین حساسیت را دارد. در اغلب بافت‌ها، عوامل ضدموسکارینی، آگونیست‌های گیرنده کولینرژیک تجویز شده برونزاد را مؤثرتر از استیل کولین آزاد شده درونزاد مسدود می‌کنند.

آتروپین برای گیرنده‌های موسکارینی بسیار انتخابی است. قدرت آن در سطح گیرنده‌های نیکوتینی بسیار کم‌تر بوده و اعمالش بر گیرنده‌های غیرموسکارینی عموماً از نظر بالینی غیر قابل شناسایی است.

آتروپین تفاوتی در انواع گیرنده‌های موسکارینی $M_1$، $M_2$، $M_3$ قائل نیست. بالعکس، داروهای آنتی‌موسکارینی دیگر برای یک یا دو نوع از این گیرنده‌ها تا حدودی انتخابی هستند (جدول ۱-۸). بیشتر داروهای ضدموسکارینی صناعی در برهمکنش با گیرنده‌های غیرموسکارینی به طور قابل ملاحظه‌ای کم‌تر انتخابی عمل می‌کنند. به عنوان مثال، برخی از عوامل ضدموسکارینی دارای آمین ۴ ظرفیتی، اعمال بلوک‌کنندگی عقده‌ای قابل توجهی دارند، حال آنکه سایرین مسدودکننده‌های قدرتمند گیرنده هیستامین هستند. به اثرات ضدموسکارینی عوامل دیگری چون داروهای آنتی‌سایکوتیک و ضدافسردگی،

1- Heptahelical

نیز اشاره شده است. انتخابی‌بودن نسبی آن‌ها برای انواع گیرنده‌های موسکارینی مشخص نشده است.

**B. اثر بر اعضا**

۱. سیستم اعصاب مرکزی ـــ آتروپین در مقادیر معمول، اثر تحریک‌کننده ناچیزی بر سیستم عصبی مرکزی به خصوص مراکز بصل‌النخاعی پاراسمپاتیک و اثرات آرامبخش آهسته‌تر و طولانی مدت‌تری بر مغز دارد. اسکوپولامین اثرات مرکزی قابل توجه‌تری داشته، باعث خواب‌آلودگی در مقادیر پیشنهادی و فراموشی در افراد حساس می‌شود. اسکوپالامین و در درجات کمتر آتروپین در مقادیر سمی می‌توانند هیجان، بی‌قراری، توهم و کما ایجاد کنند.

لرزش در بیماری پارکینسون، توسط داروهای ضد موسکارینی عمل‌کننده در مرکز کاهش می‌یابد و آتروپین به فرم عصاره بلادونا، یکی از اولین داروهای مورد استفاده در درمان این بیماری بوده است. همان گونه که در فصل ۲۸ آمده، به نظر می‌رسد سختی و لرزش پارکینسونی حاصل یک افزایش نسبی در فعالیت کولینرژیک به دلیل کمبود فعالیت دوپامینرژیک در سیستم عقده‌های قاعده‌ای ـ اجسام مخطط باشد. گاهی ترکیب یک عامل ضدموسکارینی با یک داروی پیش‌ساز دوپامین (لوودوپا) می‌تواند درمان مؤثرتری نسبت به کاربرد تنها یکی از آنها را ایجاد کند.

به‌نظر می‌رسد اختلالات وستیبولی خصوصاً بیماری مسافرت[1] انتقال کولینرژیک موسکارینی را در بر گیرد. اسکوپولامین اغلب در رفع یا پیشگیری از این اختلالات مؤثر است.

۲. چشم ـــ عضله تنگ‌کننده مردمک (شکل ۹-۶ را ببینید) به فعال‌شدن گیرنده کولینرژیک موسکارینی وابسته است. این فعال‌شدن با آتروپین موضعی و دیگر داروهای ضدموسکارینی سه ظرفیتی مسدود شده و با مهار مقابله با فعالیت گشادکنندگی سمپاتیک به **میدریاز** می‌انجامد (شکل ۳-۸) مردمک‌های گشادشده در دوره رنسانس از نظر زیبایی مطلوب به نظر می‌آمدند و علت انتخاب نام بلادونا (به معنی "زن زیبا" در ایتالیایی) برای این گیاه و عصاره آن، استفاده از این عصاره به صورت قطره چشمی در آن زمان بوده است.

دومین اثر چشمی مهم داروهای ضد موسکارینی تضعیف انقباض (فلج) عضله مژگانی یا **سیکلوپلژی** است. فلج این عضلات به از دست‌رفتن توانایی تطابق می‌انجامد به گونه‌ای که چشمی که به طور کامل تحت تأثیر آتروپین قرار گرفته است نمی‌تواند برای دید نزدیک تطابق کند (شکل ۳-۸).

هم میدریاز و هم فلج عضلات مژگانی در چشم‌پزشکی مفیدند اما بالقوه خطرناکند زیرا ممکن است در بیماران دارای اتاقک قدامی باریک، گلوکوم حاد ایجاد شود.

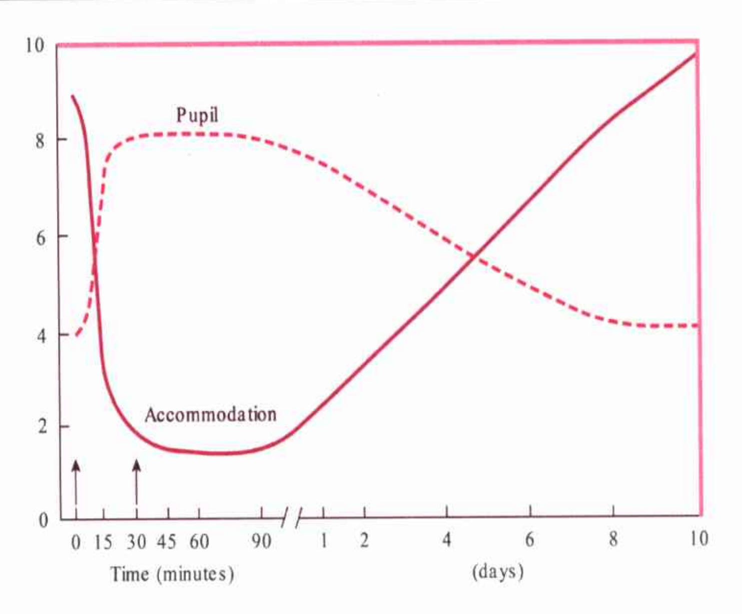
سومین اثر چشمی داروهای ضدموسکارینی کاهش ترشح اشک است. گاهی بیماران با مصرف مقادیر بالای داروهای ضد موسکارینی، از خشکی یا «احساس شن» در چشم‌ها شکایت دارند.

۳. دستگاه قلبی ـ عروقی ـــ گره سینوسی دهلیزی به مسدودشدن گیرنده موسکارینی بسیار حساس است. مقادیر متوسط تا بالای آتروپین با مسدودکردن اثر کندکنندگی واگ، سبب تاکی‌کاردی در قلب دارای عصب‌گیری سالم و در حال ضربان می‌شود. با این وجود، مقادیر پایین‌تر، اغلب، قبل از این که اثرات انسداد محیطی واگ ایجاد شود، باعث بروز برادی‌کاردی می‌شوند (شکل ۴-۸). این کندشدن ممکن است به علت مسدودشدن گیرنده‌های $M_1$ پیش اتصالی (اتورسپتورها، شکل‌های ۳-۶ و ۴A-۷ را ببینید) در الیاف پس عقده‌ای واگ باشد که معمولاً آزادشدن استیل کولین در گره سینوسی و دیگر بافت‌ها را محدود می‌کنند. همین مکانیسم‌ها در گره دهلیزی ـ بطنی نیز اعمال می‌شود، به گونه‌ای که آتروپین در حضور فعالیت بالای واگ، می‌تواند با مسدودکردن گیرنده‌های موسکارینی در گره دهلیزی ـ بطنی، فاصله PR در نوار قلب را به طور قابل توجهی کاهش دهد. اثرات موسکارینی بر عضله دهلیزی نیز به طور مشابهی مسدود می‌گردد اما این اثرات به جز در فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی، فاقد اهمیت بالینی هستند. در مقادیر درمانی، داروهای ضدموسکارینی بطن‌ها کم‌تر متأثر می‌شوند زیرا کمتر تحت تأثیر عصب واگ قرار دارند. در غلظت‌های سمی، این داروها می‌توانند هدایت داخل بطنی را مسدود کنند که به عنوان یک عمل بی‌حسی موضعی موسوم می‌باشد.

اغلب عروق خونی به جز آنهایی که در احشاء محوطه بطنی و قفسه‌سینه قرار دارند، هیچ گونه عصب‌گیری مستقیمی از سیستم پاراسمپاتیک دریافت نمی‌کنند. با این وجود، تحریک عصب پاراسمپاتیک شریان‌های کرونری را گشاد کرده و اعصاب کولینرژیک سمپاتیک نیز سبب گشادی عروقی در بستر عروقی عضله اسکلتی می‌گردد. (فصل ۶ را

---

1- Motion sickness




**شکل ۳-۸.** اثرات تجویز موضعی قطره اسکوپولامین بر قطر مردمک (برحسب میلی‌متر) و تطابق (برحسب دیوپتر) در چشم سالم انسان. یک قطره از محلول ۰/۵٪ دارو در زمان صفر استفاده شده است و قطره دوم بعد از ۳۰ دقیقه تجویز شد (پیکان‌ها). میانگین پاسخ‌های ۴۲ چشم محاسبه شد. به بهبودی بسیار آهسته توجه کنید.

ببینید) آتروپین می‌تواند این گشادی عروقی را مسدود کند. به علاوه، تقریباً تمام عروق، گیرنده‌های موسکارینی اندوتلیومی دارند که سبب گشادی عروقی می‌شوند (فصل ۷ را ببینید). این گیرنده‌ها با داروهای ضدموسکارینی به سادگی مسدود می‌گردند. عوامل ضدموسکارینی در مقادیر سمی، و در بعضی افراد در مقادیر معمولی به گشادی عروق سطحی به خصوص در بخش فوقانی بدن می‌انجامد. مکانیسم عمل ناشناخته است.

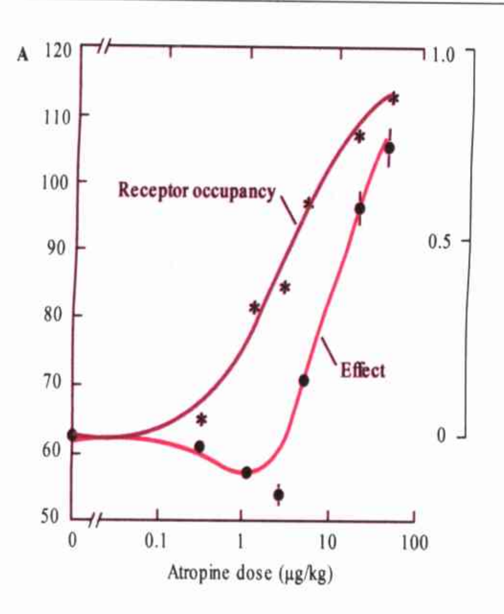
اثر خالص قلبی ـ عروقی آتروپین در بیماران با همودینامیک نرمال زیاد برجسته نیست، ممکن است تاکی‌کاردی رخ دهد که تأثیر کمی بر فشارخون دارد. با این وجود، اثرات قلبی ـ عروقی تجویز آگونیست‌های موسکارینی با عمل مستقیم، به راحتی قابل پیشگیری است.

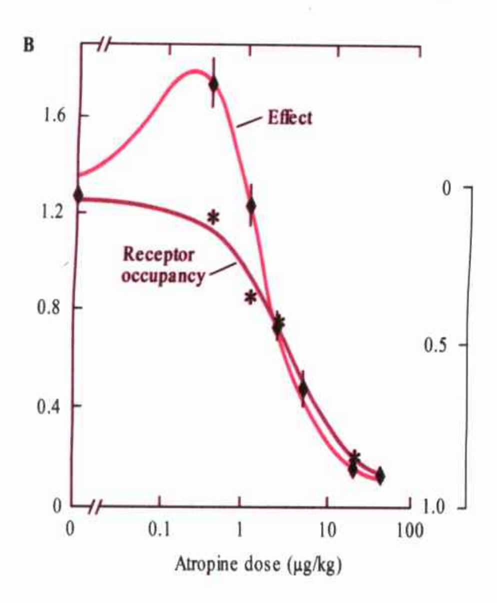
۴. دستگاه تنفس ــ هم عضله صاف و هم غدد ترشحی مجرای هوایی عصب‌گیری واگ دریافت کرده و گیرنده‌های موسکارینی دارند. تجویز آتروپین حتی در افراد سالم نیز تا حدی سبب گشادی برنش‌ها شده و ترشح را کم می‌کند. این اثر در مبتلایان به بیماری مجرای هوایی قابل توجه‌تر است، هر چند داروهای ضدموسکارینی به اندازه محرک‌های گیرنده‌های بتاآدرنرژیک در درمان آسم مؤثر نیستند (فصل ۲۰ را ببینید). سودمندی داروهای ضد موسکارینی غیرانتخابی در درمان بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)[1] محدود است زیرا انسداد گیرنده‌های $M_2$ خود مهارگر[2] در اعصاب پاراسمپاتیک پس عقده‌ای، می‌تواند با گشادی برنشی ناشی از انسداد گیرنده‌های $M_3$ در عضله صاف مجرای هوایی مقابله کند. با این وجود، عوامل ضدموسکارینی در برخی از مبتلایان به آسم یا COPD ارزشمند هستند.

داروهای ضدموسکارینی به طور متداول، قبل از تجویز بی‌هوش‌کننده‌های استنشاقی مورد استفاده قرار می‌گیرند تا از تجمع ترشحات در نای کاسته و از اسپاسم حنجره جلوگیری نمایند.

۵. دستگاه گوارش ــ انسداد گیرنده‌های موسکارینی اثرات برجسته‌ای بر تحرک و بعضی عملکردهای ترشحی روده دارد. با وجود این، حتی انسداد کامل موسکارینی نیز نمی‌تواند فعالیت این دستگاه را به طور کامل از بین ببرد زیرا

1- Chronic obstructive pulmonary disease
2- Autoinhibitory

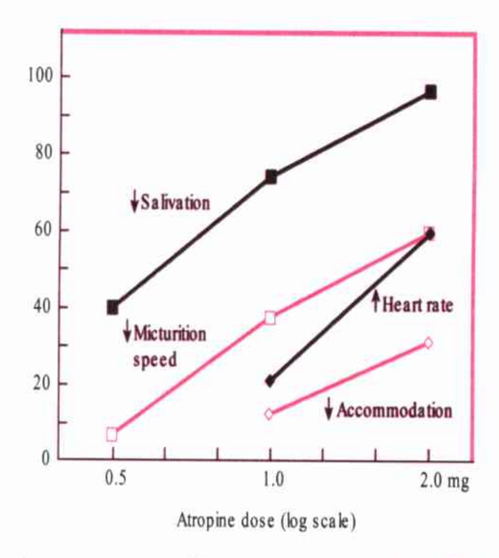



**شکل ۴-۸.** اثرات افزایش مقدار آتروپین بر ضربان قلب **(A)** و جریان بزاق **(B)** در مقایسه با اشغال گیرنده موسکارینی در انسان. اثر مقلد پاراسمپاتیک مقادیر کم آتروپین به انسداد گیرنده‌های موسکارینی پیش اتصالی نسبت داده می‌شود که رهاسازی استیل کولین را مهار می‌کنند.

هورمون‌های موضعی و نورون‌های غیرکولینرژیک نیز در سیستم عصبی روده‌ای (فصول ۶ و ۶۲ را ببینید) عملکرد گوارشی را تنظیم می‌کنند. همانند دیگر بافت‌ها، اثر محرک‌های موسکارینی تجویز شده برونزاد بهتر از اثر فعالیت عصب پاراسمپاتیک (واگ) مسدود می‌شوند. برداشتن خودمهاری، یک مکانیسم فیدبک منفی است که از طریق آن استیل کولین عصبی، رهاسازی خود را مهار کرده و می‌تواند توجیه کننده اثربخشی کمتر داروهای آنتی‌موسکارینی علیه استیل‌کولین درونزاد باشد.

داروهای ضدموسکارینی اثر قابل توجهی بر ترشح بزاق دارند؛ به گونه‌ای که در بیمارانی که در درمان پارکینسون یا به علت مشکلات ادراری از داروهای ضدموسکارینی استفاده می‌کنند، به طور معمول خشکی دهان ایجاد می‌شود (شکل ۵-۸). ترشح معدی کمتر مسدود می‌شود. حجم و مقدار اسید، پپسین و موسین همگی کم می‌شوند ولی جهت انسداد کامل، مقادیر بیشتری از آتروپین ممکن است مورد نیاز باشد. ترشح پایه بهتر از ترشح تحریک شده با غذا، نیکوتین یا الکل مسدود می‌گردد. پیرنزپین[1] و آنالوگ قوی‌تر آن، تلنزپین[2]، ترشح اسید معدی را با عوارضی جانبی کم‌تری نسبت به آتروپین و دیگر عوامل که کم‌تر انتخابی هستند،




**شکل ۵-۸.** اثرات تزریق زیرجلدی آتروپین بر ترشح بزاق، سرعت ادرارکردن (دفع)، ضربان قلب و تطابق در بالغین سالم. توجه داشته باشید که ترشح بزاق حساس‌ترین این متغیرهاست و تطابق کم‌ترین حساسیت را دارد.

1- Pirenzepine
2- Telenzepine

می‌کاهند. به نظر می‌رسد این امر ناشی از بلوک گیرنده‌های موسکارینی $M_1$ واقع بر سلول گانگلیونی واگ باشد که معده را عصب‌دهی می‌کنند، چرا که تمایل آنها بر گیرنده $M_1$ بیشتر از $M_3$ می‌باشد (جدول ۱-۸). از آنجایی که کارباکول در حیوانات آزمایشگاهی فاقد گیرنده $M_1$ نیز باعث تحریک ترشح اسید معده می‌شود، به نظر می‌رسد، گیرنده‌های $M_3$ نیز در این پدیده دخیل باشند، از سوی دیگر پیرنزپین که انتخابی و نه اختصاصی گیرنده $M_1$ می‌باشد، قادر است اثرات کارباکول را خنثی نماید. نتیجه آن که تنظیم واگال ترشح اسید معده، احتمالاً شامل چندین مسیر وابسته به گیرنده‌های موسکارینی می‌باشد. پیرنزپین و تلنزپین در ایالات متحده آمریکا در مراحل تحقیقاتی قرار دارند. ترشحات پانکراس و روده بسیار کم تحت تأثیر آتروپین قرار می‌گیرند زیرا این فرآیندها به طور عمده تحت کنترل هورمونی هستند تا واگ.

تحرک عضله صاف دستگاه گوارش از معده تا کولون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. به طور کلی، دیواره‌های احشا شل شده، هم تونوسیته و هم حرکات پیشبرنده از بین می‌روند. بنابراین زمان تخلیه معده افزایش یافته و زمان انتقال روده‌ای طولانی می‌گردد. اسهال ناشی از مقادیر بیش از حد عوامل مقلد پاراسمپاتیک، به سادگی متوقف شده و حتی اسهال ناشی از عوامل غیرخودکار نیز معمولاً موقتاً کنترل می‌گردد. با این وجود، "فلج" روده‌ای حاصل از داروهای ضدموسکارینی، موقت است و مکانیسم‌های موضعی در سیستم عصبی روده‌ای معمولاً پس از ۳-۱ روز درمان ضدموسکارینی، حداقل تا حدودی پریستالتیسم را دوباره بهبود می‌بخشند.

۶. دستگاه ادراری ـ تناسلی ــ عمل ضدموسکارینی آتروپین و آنالوگ‌های آن، عضله صاف حالب‌ها و دیواره مثانه را شل کرده و دفع ادرار را کند می‌کند (شکل ۵-۸). این عملکرد در درمان اسپاسم ناشی از التهاب خفیف جراحی و شرایط نورولوژیک خاص مفید است اما می‌تواند خطر احتباس ادرار را در مردان مبتلا به هیپرپلازی پروستات افزایش دهد (بخش بعدی را ببینید، فارماکولوژی بالینی داروهای مسدودکننده گیرنده‌های موسکارینی). داروهای ضدموسکارینی اثر قابل توجهی بر رحم ندارند.

۷. غدد عرق ــ آتروپین، عرق‌کردن را که منجر به تنظیم دما می‌شود مهار می‌کند. الیاف کولینرژیک سمپاتیک، غدد عرق اِکرین[1] را عصب‌دهی کرده و گیرنده‌های موسکارینی آن‌ها به راحتی در دسترس داروهای ضدموسکارینی قرار دارد. در بالغین، دمای بدن تنها در صورت تجویز مقادیر فراوان آن‌ها افزایش می‌یابد اما در نوزادان و کودکان حتی مقادیر معمولی آن‌ها ممکن است سبب "تب آتروپین"[2] گردد.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مسدودکننده گیرنده‌های موسکارینی

### کاربردهای بالینی

داروهای آنتی‌موسکارینی در بسیاری از سیستم‌های ارگانی مهم بدن و همچنین در درمان افراد مسموم شده با آگونیست‌های موسکارینی، کاربرد دارند.

#### A. اختلالات سیستم عصبی مرکزی

۱. بیماری پارکینسون ــ درمان بیماری پارکینسون (فصل ۲۸) معمولاً چند دارویی است زیرا هیچ عاملی به تنهایی به طور کامل بر سیر بیماری مؤثر نیست. اغلب داروهای ضدموسکارینی که چنین کاربردی دارند (جدول ۱-۲۸ را ببینید) قبل از لوودوپا[3] ایجاد شده‌اند. استفاده از آنها با تمام عوارض جانبی که در ادامه می‌آید همراه است اما این داروها هنوز به عنوان درمان تکمیلی در برخی بیماران مفیدند.

۲. بیماری مسافرت ــ اختلالات وستیبولی خاص به داروهای ضدموسکارینی (و عوامل آنتی‌هیستامینی دارای اثرات ضدموسکارینی) پاسخ می‌دهند. اسکوپولامین از قدیمی‌ترین درمان‌های دریازدگی است و به اندازه هر عاملی که پس از آن معرفی شده است، مؤثر است. این دارو می‌تواند به صورت تزریقی، خوراکی و یا به عنوان یک برچسب جلدی استفاده شود. برچسب جلدی سطوح خونی قابل توجهی در عرض ۷۲-۴۸ ساعت ایجاد می‌کند. متاسفانه، مقادیر مورد نظر از هر راهی استفاده شوند معمولاً سبب خواب‌آلودگی قابل توجه و خشکی دهان می‌گردند.

#### B. اختلالات چشمی

اندازه‌گیری صحیح خطای انکساری در بیمارانی که همکاری نمی‌کنند مانند کودکان کم سن و سال نیاز به فلج مژگانی دارد. معاینه شبکیه با افتالموسکوپ نیز با میدریاز به طور قابل ملاحظه‌ای تسهیل می‌گردد. بنابراین عوامل ضدموسکارینی که

1- Eccrine
2- Atropine fever
3- Levodopa

به صورت موضعی به *عنوان قطره یا پمادهای چشمی* تجویز می‌شوند در انجام یک معاینه کامل بسیار کمک‌کننده هستند. برای بالغین و کودکان بزرگ‌تر، داروهای کوتاه‌اثر ترجیح داده می‌شود (جدول ۲-۸). گاهی برای کودکان کوچک‌تر (کم سن و سال‌تر)، آتروپین که تأثیر بیشتری دارد ضروری است، اما بالطبع امکان مسمومیت با عوامل ضدموسکارینی نیز افزایش می‌یابد. بااستفاده از فرم پماد به جای قطره می‌توان مانع از دست‌رفتن دارو از ساک ملتحمه از طریق کانال بینی ـ اشکی[1] شد. سابقاً، داروهای ضدموسکارینی چشمی از انواع آمین ۳ ظرفیتی انتخاب می‌شدند تا به دنبال استفاده در ملتحمه نفوذ خوبی داشته باشند. با وجود این تجارب اخیر در حیوانات بیانگر آن است که گلیکوپیرولات[2] که یک عامل ۴ ظرفیتی است سرعت شروع اثرش مانند آتروپین بوده و به همان اندازه طولانی اثر است.

داروهای ضدموسکارینی هرگز نباید جهت ایجاد میدریاز مورد استفاده قرار گیرند مگر این که فلج مژگانی یا عملکرد طولانی نیاز باشد. داروهای محرک گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک مانند فنیل افرین، میدریاز کوتاه اثری ایجاد می‌کنند که برای معاینه ته چشم کافی است (فصل ۹ را ببینید).

دومین استفاده چشمی این داروها، جلوگیری از ایجاد چسبندگی در التهاب یووآ و عنبیه است. ترکیبات طولانی اثرتر به خصوص هماتروپین در این مورد بسیار ارزشمندند.

### C. اختلالات تنفسی

زمانی که از بی‌هوش‌کننده‌هایی مانند اتر استفاده می‌شد، آتروپین به عنوان جزیی معمول در درمان قبل از عمل درآمد، زیرا این بی‌هوش‌کننده‌های محرک، ترشحات مجرای هوایی را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش داده و با اسپاسم‌های مکرر حنجره همراه بودند. تجویز آتروپین یا اسکوپولامین قبل از بیهوشی *می‌توانست از این اثرات خطرناک پیشگیری کند.* همچنین *اسکوپولامین با فراموشی قابل توجهی* در مورد وقایع مرتبط با جراحی و زایمان، که یک عارضه جانبی مطلوب محسوب می‌شد، فراهم می‌کرد. از طرف دیگر، احتباس ادرار و کندی حرکات روده‌ای به دنبال جراحی، اغلب با داروهای ضدموسکارینی تشدید می‌شدند. بی‌هوش‌کننده‌های استنشاقی جدیدتر، مجرای هوایی را بسیار کم‌تر تحریک می‌کنند.

بیماران مبتلا به COPD، شرایطی که به دفعات در بیماران سالخورده به ویژه افراد سیگاری رخ می‌دهد، از متسع کننده‌های برونش به خصوص داروهای آنتی‌موسکارینی بهره می‌برند. **ایپراتروپیوم**[5] و **تیوتروپیوم**[6] (شکل ۲-۸)، (آنالوگ صناعی آتروپین) به عنوان داروهای استنشاقی در COPD مورد استفاده قرار می‌گیرند. تجویز آن‌ها به صورت آئروسل این فایده را دارد که با ایجاد حداکثر غلظت در بافت هدف برونشی، از اثرات سیستمیک آن‌ها می‌کاهد. این کاربرد در فصل ۲۰ مفصل‌تر شرح داده شده است. تیوتروپیوم نسبت به ایپراتروپیوم، تأثیر گشادکننده برونشی طولانی‌تری داشته و می‌تواند روزی یک بار مصرف شود. زیرا به آرامی از گیرنده‌های $M_3$ جدا می‌شود. این دارو نیمه‌عمر حذفی معادل ۵ تا ۶ روز داشته و سطح پلاسمایی پایدار با مصرف روزانه (یک بار در روز) این دارو و پس از ۲۵ روز به دست می‌آید. تیوتروپیوم بروز حملات COPD را کاهش داده و درمان تکمیلی مفیدی در بازتوانی ریوی جهت افزایش تحمل به ورزش می‌باشد. رفلکس بیش‌فعالی نورونی که سبب انقباض برونش‌ها می‌شود در اغلب افراد مبتلا به آسم وجود دارد که توسط عصب واگ میانجی‌گرد می‌شود. این عصب بر گیرنده‌های موسکارینی سلول‌های عضلات صاف برونشی اثر می‌کند. ایپراتروپیوم و تیوتروپیوم همچنین به صورت داروهای استنشاقی در درمان آسم کاربرد دارد.

**جدول ۲-۸ داروهای ضدموسکارینی مورد استفاده در چشم‌پزشکی**

| دارو | طول مدت اثر | غلظت معمول (٪۱) |
|---|---|---|
| آتروپین | ۵-۶ | ۰/۵-۱ |
| اسکوپولامین | ۳-۷ | ۰/۲۵ |
| هماتروپین | ۱۲-۲۴ ساعت | ۲-۵ |
| سیکلوپنتولات[1] | ۳-۶ ساعت | ۰/۵-۲ |
| تروپیکامید[2] | ۱۵-۶۰ دقیقه | ۰/۵-۱ |

### D. اختلالات قلبی ـ عروقی

گاهی تحریک قابل توجه رفلکس واگ با درد ناشی از سکته قلبی همراه بوده (به عنوان مثال حمله وازوواگال)، به طوری که ممکن است عملکرد گره سینوسی ـ دهلیزی یا دهلیزی ـ بطنی را به اندازه کافی مهار کرده و برون‌ده قلبی را مختل کند. آتروپین تزریقی یا یک داروی ضدموسکارینی مشابه، درمانی مناسب در چنین شرایطی است. به ندرت افراد فاقد بیماری قلبی قابل مشاهده دیگر، دچار رفلکس‌های بیش از حد فعال سینوس

1- Nasolacrimal duct
2- Glycopyrrolate
3- Cyclopentolate
4- Tropicamide
5- Ipratropium
6- Tiotropium

کاروتید شده و ممکن است در نتیجه تحریک واگ در پاسخ به فشار اعمال شده روی گردن (به عنوان مثال از یک یقه پیراهن محکم) غش یا حتی سنکوپ را تجربه کنند، چنین افرادی ممکن است از آتروپین یا یک عامل ضدموسکارینی مرتبط سود ببرند.

پاتوفیزیولوژی می‌تواند به طرق دیگر نیز فعالیت موسکارینی را متأثر کند. در برخی از مبتلایان به کاردیومیوپاتی گشاد شده ایدیوپاتیک و افراد مبتلا به بیماری شاگاز که به واسطه تک‌یاخته **تریپانوزوما کروزئی**[1] پدید می‌آید، علیه عوامل حلقه دوم خارج سلولی گیرنده‌های موسکارینی $M_2$ قلبی، اتوآنتی‌بادی مشاهده شده است. این آنتی‌بادی‌ها اعمالی مقلد پاراسمپاتیک بر قلب اعمال کرده که توسط آتروپین مهار می‌شود. تجویز پپتید حلقه دوم خارج سلولی گیرنده $M_2$، اتوآنتی‌بادی تنظیم‌کننده آلوستریک گیرنده، باعث ایمن‌شدن حیوانات آزمایشگاهی شده است. گرچه نقش این آنتی‌بادی‌ها در آسیب‌شناسی بیماری‌های قلبی ناشناخته است، اما سرنخ‌هایی از اساس مولکولی فعال‌شدن این گیرنده‌ها فراهم می‌آورند. چرا که مکان اثر آنها از ناحیه ارتوستاتیکی که استیل‌کولین متصل می‌شود، متفاوت می‌باشد (فصل ۲ را ببینید).

### E. اختلالات گوارشی

هم اکنون عوامل ضدموسکارینی به ندرت در ایالات متحده در درمان بیماری زخم پپتیک به کار می‌روند (فصل ۶۲ را ببینید). عوامل ضدموسکارینی می‌توانند تا حدی در درمان اسهال معمولی مسافران و دیگر شرایط تحریک بیش از حد دستگاه گوارش که خفیف یا خود محدود شونده هستند، مؤثر باشند. این عوامل غالباً با یک داروی ضداسهال اوپیوئیدی ترکیب شده و یک درمان فوق‌العاده مؤثر فراهم می‌کنند. با این وجود، در این ترکیب، مقادیر بسیار کم داروی ضدموسکارینی، به طور عمده، جهت مقابله با سوءمصرف عامل اوپیوئیدی عمل می‌کند. ترکیب کلاسیک آتروپین با دیفنوکسیلات[2] که یک هم خانواده فاقد اثر ضددرد مپریدین[3] است. تحت عناوین مختلف (به عنوان مثال لوموتیل[4] هم به صورت قرص و هم شربت) موجود است (فصل ۶۲ را ببینید).

### F. اختلالات ادراری

آتروپین و دیگر داروهای ضدموسکارینی جهت بهبودی علامتی در درمان فوریت ادرار ناشی از اختلالات التهابی جزئی مثانه استفاده شده‌اند (جدول ۳-۸). با این وجود، درمان ضدمیکروبی ویژه در التهاب مثانه باکتریایی ضروری است. در مثانه انسان، گیرنده‌های $M_2$ و $M_3$ غالبند و نوع $M_3$ مستقیماً سبب انقباض می‌گردد. به نظر می‌رسد در اینجا نیز همانند عضله صاف گوارشی، گیرنده $M_2$ به طور غیرمستقیم عمل کرده و شل‌شدن ناشی از نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین را مهار کند.

گیرنده‌های استیل‌کولینی واقع بر اوروتلیوم (اپی‌تلیوم پوشاننده دستگاه ادراری) و بر اعصاب وابرانی که به طور مثال عضله دترسور را عصب‌دهی می‌کنند، مکان‌های اثر گسترده‌ای را جهت درمان مثانه بیش‌فعال[5] توسط داروهای ضد موسکارینی فراهم می‌کنند. **اکسی‌بوتینین**[6] که تا حدودی برای گیرنده‌های $M_3$ انتخابی است، جهت تسکین اسپاسم مثانه به دنبال جراحی اورولوژی (به عنوان مثال برداشتن پروستات) به کار می‌رود. این دارو در کاهش دفع غیرارادی در مبتلایان به اختلالات عصبی (مانند کودکان مبتلا به مننگومیلوسل) نیز ارزشمند است. به نظر می‌رسد اکسی‌بوتینین در چنین بیمارانی به صورت خوراکی یا

**جدول ۳-۸ داروهای ضدموسکارینی مورد استفاده در اختلالات گوارشی و ادراری ـ تناسلی**

| دارو | مقدار معمول |
|---|---|
| **آمین‌های ۴ ظرفیتی** | |
| آنیزوتروپین | ۵۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز |
| کلیدینیوم | ۲/۵ میلی‌گرم ۳ تا ۴ بار در روز |
| گلیکوپیرولات | ۱ میلی‌گرم ۲ تا ۳ بار در روز |
| ایزوپروپامید | ۵ میلی‌گرم ۲ بار در روز |
| مپنزولات | ۵۰-۲۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| مت‌اسکوپولامین | ۲/۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| اکسی‌فنونیوم | ۱۰-۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| پروپانتلین | ۱۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| تروسپیوم | ۲۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز |
| **آمین‌های ۳ ظرفیتی** | |
| آتروپین | ۰/۴ میلی‌گرم ۳ تا ۴ بار در روز |
| داریفناسین | ۷/۵ میلی‌گرم ۱ بار در روز |
| دی‌سیکلومین | ۲۰-۱۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| اکسی‌بوتینین | ۵ میلی‌گرم ۳ بار در روز |
| اسکوپولامین | ۰/۴ میلی‌گرم ۳ بار در روز |
| سولیفناسین | ۵ میلی‌گرم ۴ بار در روز |
| تولترودین | ۲ میلی‌گرم ۲ بار در روز |

1- Trypanosoma cruzi
2- Diphenoxylate
3- Meperidine
4- Lomotil
5- overactive bladder
6- Oxybutinin

ریختن دارو به مثانه توسط کاتتر، ظرفیت و قابلیت نگهداری ادرار در مثانه را بهبود بخشیده و عفونت و آسیب کلیوی را کاهش دهد. تجویز اکسی‌بوتینین از راه پوست و یا فرآورده‌های خوراکی آهسته‌رسش نیاز به دریافت دوزهای متعدد روزانه را کاهش می‌دهد. **تروسپیوم**[1] که یک آنتاگونیست غیرانتخابی بوده و اخیراً تأیید شده است، از نظر تأثیر و عوارض جانبی با اکسی‌بوتینین قابل قیاس است. **داریفناسین**[2] و **سولیفناسین**[3] آنتاگونیست‌هایی هستند که اخیراً تأیید شده و جهت گیرنده‌های $M_3$ بسیار انتخابی‌تر از اکسی‌بوتینین یا تروسپیوم هستند. فایده استفاده از داریفناسین و سولیفناسین، امکان استفاده از آنها یک بار در روز به خاطر نیمه عمر طولانی آنها می‌باشد. **تولترودین**[4] و **فزوترودین**[5]، داروهای ضدموسکارینی انتخابی $M_3$ قابل استفاده در بالغین مبتلا به بی‌اختیاری ادراری می‌باشند. این دو دارو بسیاری از خواص داریفناسین و سولیفناسین را دارا می‌باشند و به صورت قرص‌های آهسته‌رهش نیز در دسترس می‌باشند. ساخت این داروهای جدیدتر با بهبود کلی اثربخشی این داروها همراه نبوده و منجر به کاهش عوارضی چون خشکی دهان نیز نشده است. **پروپیورین**[6] یک داروی آنتی‌موسکارینی جدید برای درمان و به این منظور در اروپا و آمریکا به تأیید رسیده است. راه درمانی جایگزین دیگر جهت بی‌اختیاری ادراری مقاوم به درمان با داروهای ضد موسکارینی، تزریق داخل مثانه‌ای توکسین بوتولینوم A می‌باشد. تزریق دوز منفرد توکسین بوتولینوم تا چندین ماه با مهار ترشح استیل‌کولین از اعصاب و احتمالاً تداخل ترشح همزمان ATP با استیل‌کولین از نورون‌ها (شکل ۳-۶ را ببینید) باعث کاهش بی‌اختیاری ادراری می‌گردد. مهار کردن فعالیت اعصاب حسی اوروتلیوم با ATP احتمالاً مسئولیت بخش عظیمی از این اثر توکسین بوتولینوم را بر عهده دارد. سم بوتولونیوم به منظور استفاده در بیمارانی که نسبت به داروهای آنتی‌موسکارینی تحمل ندارند به تأیید رسیده است.

ایمی‌پرامین[7]، (یک داروی ضدافسردگی سه حلقه‌ای با اعمال قوی ضدموسکارینی)، مدتهاست برای کاهش بی‌اختیاری در بیماران مسن مقیم در خانه سالمندان مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به طور متوسط مؤثر است اما سبب سمیت قابل ملاحظه سیستم عصبی مرکزی می‌گردد.

عوامل ضدموسکارینی در سنگ‌های ادراری نیز جهت رفع اسپاسم دردناک عضله صاف حالب که با عبور سنگ ایجاد می‌شود، به کار می‌روند. با این وجود، سودمندی آنها در این شرایط مورد تردید است.

### G. مسمومیت کولینرژیک

تحریک شدید کولینرژیک، به ویژه در جوامع روستایی که استفاده از حشره‌کش‌های مهارکننده کولین استراز رایج است و نیز در فرهنگ‌هایی که قارچهای وحشی به طور معمول خورده می‌شوند، یک اورژانس پزشکی محسوب می‌گردد. امکان استفاده از مهارکننده‌های کولین استراز به عنوان وسایل جنگ شیمیایی (گاز اعصاب) نیز آگاهی از روش‌های درمان مسمومیت حاد را ضروری می‌نماید (فصل ۵۸ را ببینید).

۱. درمان ضدموسکارینی ـــ هم اثرات نیکوتینی و هم موسکارینی مهارکننده‌های کولین استراز می‌توانند تهدیدکننده حیات باشند. متاسفانه، هیچ روش مؤثری جهت مسدودکردن مستقیم اثرات نیکوتینی مهار کولین استراز وجود ندارد زیرا آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های نیکوتینی سبب مسدودشدن انتقال می‌شوند (فصل ۲۷ را ببینید). جهت رفع اثرات موسکارینی، یک داروی آمین ۳ ظرفیتی (نه ۴ ظرفیتی) باید استفاده شود (ترجیحاً آتروپین) تا آثار مهارکننده‌های ارگانوفسفره بر سیستم عصبی مرکزی و نیز اثرات محیطی آن‌ها را درمان کند. ممکن است جهت مقابله با اثرات موسکارینی عوامل قدرتمندی چون پاراتیون و ابزار جنگ شیمیایی (گاز اعصاب)، مقادیر بالای آتروپین مورد نیاز باشد: ۲-۱ میلی‌گرم سولفات آتروپین ممکن است هر ۱۵-۵ دقیقه به صورت داخل وریدی تجویز شده تا این که علائم تأثیر آن (خشکی دهان، از بین‌رفتن میوز) ظاهر گردد. ممکن است لازم شود تجویز این دارو چندین بار تکرار شود، زیرا اثرات حاد عوامل مهار کننده کولین استراز ممکن است ۴۸-۲۴ ساعت یا بیشتر طول بکشد. در چنین شرایط تهدیدکننده حیاتی، تا ۱ گرم آتروپین در روز نیز ممکن است برای ۱ ماه مورد نیاز باشد تا **تحریک شدید** موسکارینی را کاملاً کنترل کند.

۲. ترکیبات احیاءکننده مجدد کولین استراز ـــ دسته دوم ترکیباتی که در درمان مسمومیت با مواد ارگانوفسفره موجودند، ترکیباتی از جانشین شونده‌های اکسیم هستند که قادرند از مجموعه ارگانوفسفر ـ کولین استراز مجدداً آنزیم فعال را تولید نمایند. این عوامل اکسیم، شامل پرالیدوکسیم (PAM)، دی‌استیل مونوکسیم (DAM)، اوبیدوکسیم و ... می‌باشند.

1- Trospium
2- Darifenacin
3- Solifenacin
4- Tolterodine
5- Fesoterodine
6- Propiverine
7- Imipramine

Pralidoxime Diacetylmonoxime

ارگانوفسفات‌ها سبب فسفریلاسیون گروه OH سرین در جایگاه فعال آنزیم کولین استراز می‌شوند. گروه اکسیم (NOH=) میل ترکیبی بالایی برای اتم فسفر دارد. در واقع این اتم فسفر با OH سرین رقابت می‌کند. این داروها می‌توانند آنزیم فسفریله شده (از کمپلکس کولین‌استراز ارگانوفسفره) را در صورتی که مجموعه هنوز "پیر نشده باشد" هیدرولیز نموده و آنزیم فعال را دوباره بازسازی نمایند (فصل ۷ را ببینید). در میان عوامل نشان داده شده در مورد پرالیدوکسیم بیشترین مطالعه ـ در انسان‌ها ـ صورت گرفته و تنها موردی است که جهت استفاده بالینی در ایالات متحده موجود است. این دارو بیشترین تأثیر را در احیا مجدد کولین استرازی که با اتصالات عصبی ـ عضلانی ماهیچه اسکلتی مرتبط است را دارد. پرالیدوکسیم در از بین‌بردن اثرات مرکزی مسمومیت ارگانوفسفره بی‌تأثیر است زیرا بار مثبت ناشی از گروه‌های آمونیوم چهارتایی آن‌ها مانع ورود به سیستم اعصاب مرکزی می‌گردد. از طرف دیگر دی‌استیل مونوکسیم، از سد خونی ـ مغزی عبور کرده و قادر است در حیوانات آزمایشگاهی تا حدی کولین استراز سیستم عصبی مرکزی را مجدداً تولید نماید.

پرالیدوکسیم به صورت تزریق وریدی ۲-۱ گرم هر ۳۰-۱۵ دقیقه تجویز می‌شود. با وجود احتمال پیرشدن مجموعه فسفات ـ آنزیم، گزارشات اخیر حاکی از آنند که تجویز مقادیر متعدد پرالیدوکسیم طی چندین روز ممکن است در مسمومیت شدید مفید باشد. پرالیدوکسیم در مقادیر افزایش یافته، می‌تواند ضعف ماهیچه‌ای و دیگر اثرات جانبی را القا نماید. پرالیدوکسیم جهت از بین‌بردن مهار کولین استراز توسط مهارکننده‌های کارباماتی توصیه نمی‌شود. جزئیات بیشتر درمان سمیت ضدکولین استراز در فصل ۵۸ آمده است.

روش سوم محافظت در برابر مهار شدید AChE، درمان قبلی با مهارکننده‌های برگشت‌پذیر آنزیم است که از اتصال مهارکننده ارگانوفسفره غیرقابل برگشت جلوگیری می‌کند. این پروفیلاکسی می‌تواند با پیریدوستگمین یا فیزوستیگمین انجام شود اما این کار تنها زمانی صورت می‌گیرد که ترس از مسمومیت کشنده با موارد فوق (مانند جنگ شیمیایی) وجود داشته باشد (فصل ۷ را ببینید). استفاده همزمان از آتروپین جهت کنترل تحریک شدید موسکارینی لازم است.

**مسمومیت قارچی** به طور کلاسیک به انواع با شروع اثر سریع و شروع اثر تأخیری تقسیم شده است. نوع شروع اثر سریع، معمولاً طی ۳۰ دقیقه یا ۲ ساعت بعد از خوردن قارچ و انواع مختلفی از توکسین‌ها ظاهر می‌شود. برخی از اینها سبب ناراحتی ساده گوارشی و برخی دیگر سبب اثرات شبه دی‌سولفیرام می‌شوند. برخی دیگر نیز سبب توهم و تعداد کمی از قارچ (برای مثال گونه‌های اینوسیب) با علائم تحریک شدید موسکارینی مشخص می‌شود: تهوع، استفراغ، اسهال، فوریت در دفع ادرار، تعریق، تولید بزاق و گاهی تنگ‌شدن برونش‌ها. آتروپین تزریقی به میزان ۲-۱ میلی‌گرم در درمان چنین مسمومیت‌هایی مؤثر است. علی‌رغم نام آن، آمنیتا موسکاریا[1] علاوه بر اینکه حاوی موسکارین است (این آلکالوئید به نام این قارچ **موسوم شده است**)، حاوی بسیاری از آلکالوئیدهای دیگر از جمله عوامل ضدموسکارینی نیز می‌باشد. در حقیقت، خوردن آ.موسکاریا ممکن است علائم مسمومیت با آتروپین را ایجاد کند نه تحریک شدید موسکارینی.

مسمومیت قارچی با شروع اثر تأخیری که معمولاً توسط آمانیتا فالوئیدس[2]، اویروسا[3]، گالرینا آوتومنالیس[4]، یا جی ـ مارژیناتا[5]، ایجاد می‌شود، اولین علامتش را ۱۲-۶ ساعت پس از خوردن ظاهر می‌کند. گرچه علائم اولیه معمولاً شامل تهوع و استفراغ است، سمیت عمده با آماتوکسین‌هایی است که RNA پلی‌مراز را مهار می‌کنند و سبب آزار سلولی کلیوی و کبدی می‌گردند. آتروپین در این نوع مسمومیت قارچی فاقد ارزش است (فصل ۵۸ را ببینید).

### H. دیگر کاربردها

تعریق شدید (هایپرهیدروز[6]) گاهی توسط عوامل ضدموسکارینی کاهش می‌یابد. با وجود این، بهبودی در بهترین شرایط نیز ناکامل است، احتمالاً به دلیل این که معمولاً غدد اپوکرین بیش از غدد اکرین درگیر می‌شوند.

## عوارض جانبی

درمان یک سیستم با آتروپین و هم خانواده‌های آن تقریباً همیشه اثرات ناخواسته‌ای در دیگر سیستم‌ها القا می‌کند.

1- *Amanita muscaria*
2- *Amanita phalloides*
3- Avirosa
4- Galerina autumnalis
5- G marginata
6- Hyperhidrosis

بنابراین، زمانی که یک عامل ضدموسکارینی جهت کاهش ترشح یا حرکت گوارشی استفاده شده است، میدریاز و فلج عضلات مژگانی اثرات نامطلوب هستند در حالی که این اثرات زمانی که این دارو در چشم‌پزشکی استفاده می‌شود، درمانی به حساب می‌آیند.

آتروپین در غلظت‌های بالاتر سبب مسدودشدن تمام عملکردهای پاراسمپاتیک می‌شود. با این وجود، آتروپین در بالغین عمدتاً دارویی بی‌خطر است. مسمومیت با آتروپین به عنوان نتیجه‌ای از اقدام به خودکشی رخ داده است اما اغلب موارد آن به علت اقدام جهت ایجاد توهم بوده است. افراد مسموم، خشکی دهان، میدریاز، تاکی‌کاردی، پوست داغ و گرگرفته، آشفتگی، و هذیان را حتی برای مدت ۱ هفته بروز می‌دهند. دمای بدن غالباً بالا می‌رود. این اثرات به صورت این تمثیل به خاطر سپرده می‌شوند: "خشک مانند استخوان، کور مانند خفاش، قرمز مانند چغندر و احمق مانند دیوانه[1]".

متاسفانه کودکان به خصوص نوزادان به گرمای بیش از حد ایجاد شده توسط آتروپین بسیار حساسند. گرچه در مواردی تجویز تصادفی بیش از ۴۰۰ میلی‌گرم با بهبودی دنبال شده است، اما به دنبال مقادیر کم در حد ۲ میلی‌گرم نیز مرگ رخ داده است. بنابراین استفاده از مقادیر بیش از حد آتروپین در نوزادان و کودکان بسیار خطرناک است.

آثار ناشی از مصرف مقادیر بیش از حد آتروپین یا هم خانواده‌های آن عموماً علامتی درمان می‌شوند (فصل ۵۸ را ببینید). متخصصین سم‌شناسی، به کارگیری فیزوستیگمین یا سایر مهارکننده‌های کولین استراز را جهت معکوس‌کردن اثرات مصرف بیش از حد آتروپین توصیه نمی‌کنند چرا که درمان علامتی بسیار مفیدتر و در عین حال کم خطرتر خواهد بود. زمانی که استفاده از فیزوستیگمین ضروری باشد، مقادیر کم به صورت داخل وریدی آهسته تجویز می‌شوند (۴-۱ میلی‌گرم در بالغین، ۱-۰/۵ میلی‌گرم در کودکان) درمان علامتی ممکن است کنترل دما با پتوهای خنک‌کننده و کنترل تشنج با دیازپام را ایجاب نماید.

مسمومیت ناشی از مقادیر بالای داروهای ضدموسکارینی ۴ ظرفیتی با تمام علائم محیطی انسداد پاراسمپاتیک همراه است اما تنها کمی از اثرات سیستم عصبی مرکزی به وجود آمده و یا هیچ یک از آن‌ها ایجاد نمی‌شوند. با این وجود، داروهای قطبی‌تر ممکن است سبب انسداد عقده‌ای قابل توجه همراه با افت قابل ملاحظه فشارخون وضعیتی شوند (ادامه را ببینید). درمان اثرات ضدموسکارینی در صورت نیاز، می‌تواند با یک مهارکننده کولین استراز چهار ظرفیتی مانند نئوستیگمین انجام شود. کنترل افت فشارخون ممکن است به تجویز یک داروی مقلد سمپاتیک مانند فنیل‌افرین نیاز داشته باشد.

شواهد اخیر نشان می‌دهد که برخی از داروهای مؤثر بر دستگاه عصبی مرکزی (ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین و عوامل ضداضطراب) به علت داشتن اثرات ضدموسکارینی حافظه و فعالیت‌های شناختی در افراد سالخورده را دچار نقص می‌کنند.

## موارد منع مصرف

منع مصرف داروهای ضدموسکارینی نسبی است نه مطلق. تحریک شدید موسکارینی واضح به ویژه موارد ناشی از مهارکننده‌های کولین استراز را می‌توان با آتروپین درمان نمود.

داروهای ضدموسکارینی در مبتلایان به گلوکوم، خصوصاً گلوکوم با زاویه بسته ممنوعیت دارد. حتی استفاده سیستمیک از مقادیر متوسط آن‌ها ممکن است در بیماران دارای اتاقک قدامی کم عمق سبب بسته‌شدن زاویه (و گلوکوم حاد) شود.

داروهای ضدموسکارینی در مردان مسن، باید همیشه با احتیاط مصرف شوند. از تجویز این داروها در افراد با سابقه هیپرپلازی پروستات باید اجتناب شود.

به دلیل این که داروهای ضدموسکارینی تخلیه معده را کند می‌کنند، ممکن است علائم را در مبتلایان به زخم معده افزایش دهند. عوامل ضدموسکارینی غیرانتخابی هرگز نباید در درمان بیماری اسید ـ پپتیک مورد استفاده قرار گیرند (فصل ۶۲ را ببینید).

## ■ فارماکولوژی پایه و بالینی داروهای مسدودکننده عقده‌ای

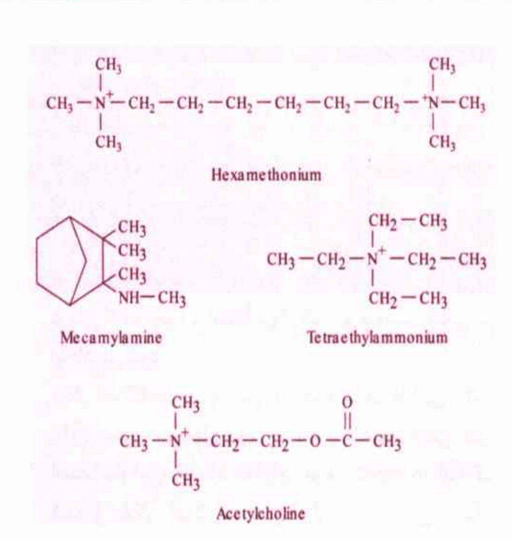
این عوامل به صورت رقابتی عملکرد استیل کولین و آگونیست‌های مشابه را در گیرنده‌های نیکوتینی عقده‌های خودکار پاراسمپاتیک و سمپاتیک، مسدود می‌کنند. برخی از اعضای این گروه حتی کانال‌های یونی که دریچه آنها گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی می‌باشد را نیز مسدود می‌کنند. داروهای مسدودکننده عقده‌ای مهم بوده و در تحقیقات فیزیولوژی و فارماکولوژی مصرف می‌شوند زیرا می‌توانند تمام جریان خروجی خودکار را بلوک نمایند. با وجود این، انتخابی نبودن آن‌ها، گستره‌ای از اثرات غیر مطلوب را ایجاد می کند که استفاده بالینی آنها را محدود ساخته است.

1-Dry as a bone, blind as a bat, red as a beet, mad as a hatter

## شیمی و فارماکوکینتیک

تمام داروهای مسدودکننده عقده‌ای که مورد توجهند، آمین‌های صناعی می‌باشند. **تترااتیل آمونیوم**[1] **(TEA)**، (اولین ماده‌ای که این تأثیر در آن شناخته شد)، اثر بسیار کوتاهی دارد. متعاقباً **هگزامتونیوم**[2] **(C6)** ایجاد شد و از نظر بالینی به عنوان اولین داروی مؤثر در کنترل فشارخون معرفی گردید. همان گونه که در شکل ۶–۸ نشان داده شده است، یک ارتباط واضح بین ساختار استیل کولین که یک آگونیست طبیعی است و آنتاگونیست‌های نیکوتینی (تترااتیل آمونیوم و هگزامتونیوم)، وجود دارد. دکامتونیوم[3] آنالوگ "C10" [۱۰ کربنه] هگزامتونیوم است که یک عامل مسدودکننده عصبی ـ عضلانی با واسطه دپلاریزاسیون محسوب می‌شود.

**مکامیلامین**[4]، یک آمین ۲ ظرفیتی است که، جهت بهبود شدت و وسعت جذب از دستگاه گوارش ساخته شد چرا که ترکیبات مسدودکننده عقده‌ای که دارای آمین ۴ ظرفیتی بودند به دنبال تجویز خوراکی به طور ضعیف و نامنظم جذب می‌شدند. **تری‌متافان**[5]، یک مسدودکننده عقده‌ای کوتاه‌اثر و غیر خوراکی است که کاربرد بالینی چندانی ندارد.




**شکل ۶–۸.** بعضی داروهای مسدودکننده عقده‌ای استیل کولین به عنوان مرجع نشان داده شده‌اند.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم عمل

گیرنده‌های نیکوتینی عقده‌ای، مانند گیرنده‌های اتصال عصبی عضلانی عضله اسکلتی می‌توانند هم به صورت دپلاریزاسیون و هم غیردپلاریزاسیون مسدود شوند (فصول ۷ و ۲۷ را ببینید). خود نیکوتین، کرباموئیل کولین و حتی استیل کولین (اگر توسط یک مهارکننده کولین استراز تقویت شود) می‌تواند سبب انسداد عقده‌ای با واسطه دپلاریزاسیون شوند.

داروهایی که در حال حاضر به عنوان مسدودکننده‌های عقده شناخته می‌شوند به عنوان داروهای آنتاگونیست و شل‌کننده غیر دپولاریزه‌کننده رقابتی طبقه‌بندی می‌شوند. بلوک ناشی از آنها را می‌توان با افزایش غلظت آگونیست برای مثال استیل‌کولین خنثی نمود. اما هگزامتونیوم سیستم مسدودکنندگی خود را با اشغال گیرنده نیکوتینی و کانال‌های یونی آن نشان می‌دهند نه با اشغال خود کولینوسپتورها.

### B. اثر بر اعضا

۱. سیستم اعصاب مرکزی ــ مکامیلامین، برخلاف عوامل آمین ۴ ظرفیتی و تری‌متافان از سد خونی مغزی عبور کرده و به سادگی وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شود. خواب‌آلودگی، لرزش، حرکات شبه کره و اختلالات ذهنی به‌عنوان آثار مکامیلامین گزارش شده‌اند.

۲. چشم ــ داروهای مسدودکننده عقده‌ای با تأثیر بر تطابق، سبب یک فلج تطابقی قابل پیش‌بینی می‌شوند، چرا که عضله مژگانی عصب‌گیری عمده خود را از سیستم عصبی پاراسمپاتیک دریافت می‌کند. اثر بر مردمک به این سادگی قابل پیش‌بینی نیست زیرا عنبیه هم عصب‌گیری سمپاتیک (که باعث گشادی مردمک می‌شود) و هم پاراسمپاتیک (که باعث تنگی مردمک می‌شود) دارد. مسدودکردن عقده‌ها اغلب سبب گشادی متوسط مردمک می‌شوند زیرا در این بافت تون پاراسمپاتیک غلبه دارد.

۳. دستگاه قلبی ـ عروقی ــ عروق خونی عمدتاً الیاف تنگ‌کننده عروقی از سیستم عصبی سمپاتیک دریافت می‌کنند؛ بنابراین انسداد عقده‌ای سبب کاهش قابل توجه در تونوسیته شریانچه‌ها و وریدها می‌گردد. فشارخون ممکن است سریعاً افت کند زیرا هم مقاومت عروقی محیطی و هم بازگشت وریدی کاهش یافته است (شکل ۷–۶ را ببینید). افت فشارخون به ویژه در وضعیت ایستاده قابل توجه است (افت فشارخون وضعیتی یا ارتوستاتیک)، زیرا رفلکس‌های

1- Tetraethylammonium
2- Hexamethonium
3- Decamethonium
4- mecamylamine
5- Trimethaphan

وضعیتی که در حالت عادی از ذخیره وریدی جلوگیری می‌کنند مسدود شده‌اند.

آثار قلبی عبارتند از: کاهش قدرت انقباضی و ایجاد تاکی‌کاردی متوسط، به این دلیل که در گره سینوسی - دهلیزی، سیستم عصبی پاراسمپاتیک غالب است.

۴. دستگاه گوارشی ـــ ترشح کاهش می‌یابد، گرچه این کاهش به اندازه‌ای نیست که بیماری زخم پپتیک را به طور مؤثر درمان کند، تحرک عمیقاً مهار شده و یبوست قابل توجه ایجاد می‌شود.

۵. دیگر دستگاه‌ها ـــ بخشی از عضله صاف ادراری - تناسلی برای عملکرد معمول خود وابسته به عصب‌دهی خودکار است. بنابراین، انسداد عقده‌ای سبب تأخیر در ادرارکردن شده و ممکن است احتباس ادرار را در مردان مبتلا به هایپرپلازی پروستات تشدید کند. عملکرد جنسی نیز مختل می‌شود زیرا هم نعوظ و هم انزال ممکن است توسط مقادیر متوسط این داروها مهار شوند.

تعریق که سبب تنظیم دما می‌شود با داروهای مسدودکننده عقده‌ای کاهش می‌یابد. با این وجود، افزایش دمای بدن به جز در محیط‌های بسیار گرم مشکلی ایجاد نمی‌کند زیرا معمولاً اتساع عروق سطحی برای حفظ دمای طبیعی بدن کافی می‌باشند.

۶. پاسخ به داروهای خودکار ـــ بیمارانی که داروهای مسدودکننده عقده‌ای دریافت می‌کنند به داروهای خودکاری که بر گیرنده‌های موسکارینی و گیرنده‌های آلفا و بتاآدرنرژیک عمل می‌کنند، به طور کامل پاسخ می‌دهند زیرا گیرنده‌های این سلول‌های مجری، مسدود نشده‌اند. در حقیقت، پاسخ‌ها ممکن است اغراق‌آمیز و یا حتی مخالف باشد (به عنوان مثال تزریق داخل وریدی نوراپی‌نفرین ممکن است بیشتر سبب تاکی‌کاردی شود تا برادی‌کاردی)، زیرا رفلکس‌های هومئوستازی که در حالت عادی پاسخ‌های خودکار را تعدیل می‌کنند، غائب هستند.

## کاربردهای بالینی و سمیت

استفاده از مسدودکننده‌های عقده‌ای متداول نیست زیرا عوامل مسدودکننده خودکار انتخابی‌تری موجودند. مکامیلامین[1] با بلوک گیرنده‌های نیکوتینی مرکزی، به عنوان درمان احتمالی همراه با چسب‌های پوستی نیکوتینی، باعث کاهش ولع مصرف در بیمارانی شده است که قصد داشته‌اند سیگار را ترک نمایند. سمیت داروهای مسدودکننده عقده‌ای به اثرات خودکاری که قبلاً شرح داده شد محدود می‌گردد. این آثار در اغلب بیماران مگر در صورت استفاده در موارد حاد، غیرقابل تحمل می‌باشند.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ANTIMUSCARINIC ANTICHOLINERGIC DRUGS*** | |
| Atropine | Generic |
| Belladonna alkaloids, extract, or tincture | Generic |
| Botulinum toxin A | Botox |
| Clidinium | Generic, Quarzan, others |
| Cyclopentolate | Generic, Cyclogyl, others |
| Darifenacin | Enablex |
| Dicyclomine | Generic, Bentyl, others |
| Fesoterodine | Toviaz |
| Flavoxate | Generic, Urispas |
| Glycopyrrolate | Generic, Robinul |
| Homatropine | Generic, Isopto Homatropine, others |
| l-Hyoscyamine | Anaspaz, Cystospaz-M, Levsin, others |
| Ipratropium | Generic, Atrovent |
| Mepenzolate | Cantil |
| Methscopolamine | Generic, Pamine |
| Oxybutynin | Generic, Ditropan |
| Propantheline | Generic, Pro-Banthine, others |
| Scopolamine | |
| Oral | Generic |
| Ophthalmic | Isopto Hyoscine |
| Transdermal | Transderm Scop |
| Solifenacin | Vesicare |
| Tiotropium | Spiriva |
| Tolterodine | Generic, Detrol |
| Tropicamide | Generic, Mydriacyl Ophthalmic, others |
| Trospium | Generic, Spasmex, Sanctura |
| **GANGLION BLOCKERS** | |
| Mecamylamine | Inversine |
| **CHOLINESTERASE REGENERATOR** | |
| Pralidoxime | Generic, Protopam |

*Antimuscarinic drugs used in parkinsonism are listed in Chapter 28.

1- Mecamylamine

## پاسخ مطالعه مورد

اغلب به دنبال جراحی پروستاتکتومی در جهت بهبود جریان ادراری و رفع انسداد، علائم JH's بروز می‌کند. در بیماران مبتلا به هایپرتروفی ناپایداری عضله دترسور مثانه سبب بروز بی اختیاری در دفع ادرار می‌شود. به این بیمار باید توصیه کرد که بی‌اختیاری در دفع ادرار وی به مرور زمان پس از پروستاتکتومی و بهبود پایداری عضله دترسور مثانه رفع خواهد شد. تجویز روزانه یک قرص آهسته رهش تولترودین (۴ میلی گرم در روز) یا اکسی بوتینین (۱۵ تا ۱۰ میلی گرم در روز) می‌تواند برای بیمار کمک‌کننده باشد. چسب‌های پوستی حاوی اکسی بوتینین (۳/۹ میلی گرم در روز) نیز موجود می‌باشد.

خلاصه: داروها با اثرات ضد کولینرژیک

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت‌ها و تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **داروهای بیماری حرکت** | | | | |
| • اسکوپولامین | مکانیسم ناشناخته در CNS | کاهش سرگیجه، تهوع پس از عمل جراحی | پیشگیری از بیماری حرکت، تهوع و استفراغ پس از عمل جراحی | چسب‌های پوستی جهت بیماری حرکت. • تزریق عضلانی جهت مصرف پس از عمل جراحی. • سمیت: تاکی‌کاردی، تاری دید، گزروستوما (خشکی دهان)، دلیریوم. • تداخلات: با سایر داروهای ضد موسکارینی |
| **اختلالات گوارشی** | | | | |
| • دی‌سیکلومین | آنتاگونیست رقابتی در سطح گیرنده M3 | کاهش حرکت عضلات صاف و ترشح روده | سندرم روده تحریک‌پذیر، اسهال خفیف | در اقسام خوراکی و تزریقی موجود می‌باشد. • نیمه عمر آن کوتاه است ولی اثر آن بیش از ۶ ساعت طول می‌کشد. • سمیت: تاکی‌کاردی، گیجی، احتباس ادراری، افزایش فشار داخل چشمی. • تداخلات: با سایر داروهای ضد موسکارینی |
| • هیوسیامین: مدت اثر طولانی‌تر | | | | |
| • گلیکوپیرولات: مشابه دی‌سیکلومین | | | | |
| **افتالمولوژی** | | | | |
| • آتروپین | آنتاگونیست رقابتی بر سطح همه گیرنده‌های M | ایجاد میدریازیس و سیکلوپلژی | معاینه شبکیه، پیشگیری از چسبندگی بین عنبیه و سایر قسمت‌های چشم پس از جراحی | در فرم قطره استعمال می‌شود. مدت اثر طولانی (۶–۵ روز)؛ • سمیت: فشار داخل چشم در گلوکوم زاویه بسته؛ • تداخلات: با سایر داروهای ضد موسکارینی |
| • هماتروپین: طول اثر کوتاه‌تر (۲۴–۱۲ ساعت) | | | | |
| • سیکلوپنتولات: طول اثر کوتاه‌تر (۶–۳ ساعت) | | | | |
| • تروپیکامید: طول اثر کوتاه‌تر (۱۵ تا ۶۰ دقیقه) | | | | |
| **تنفسی (آسم، COPD)** | | | | |
| • ایپراتروپیوم | رقابتی، آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های M | کاهش یا پیشگیری از برونکواسپاسم | پیشگیری و تسکین اپیزودهای حاد برونکواسپاسم | آئروسل، حداکثر ۴ بار در روز • سمیت: خشکی چشم، سرفه • تداخلات: با سایر داروهای آنتی‌موسکارینی |
| • تیوتروپیوم: مدت اثر طولانی‌تر؛ یک بار در روز | | | | |
| **ادراری** | | | | |
| • اکسی‌بوتینین | آنتاگونیست موسکارینی غیرانتخابی | کاهش تونوسیته عضلات صاف دترسور، اسپاسم‌ها | بی‌اختیاری ادراری، اسپاسم‌های پس از جراحی | در اقسام خوراکی، IV، چسب پوستی وجود دارد. • سمیت: تاکی‌کاردی، یبوست، افزایش فشار داخل چشمی، خشکی دهان. چسب پوستی: خارش • تداخلات: با سایر داروهای ضد موسکارینی |

خلاصه: داروها با اثرات ضد کولینرژیک (ادامه) (فصل ۸)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت‌ها و تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| • داری‌فناسین، سولیفناسین و تولترودین: آمین سه‌تایی با اثرات تا حدی انتخابی بر گیرنده‌های $M_3$ | | | | |
| • تروس‌پیوم: آمین چهارتایی با اثرات CNS کمتر | | | | |
| **مسمومیت کولینرژیک** | | | | |
| • آتروپین | آنتاگونیست‌های رقابتی غیرانتخابی بر سطح همه گیرنده‌های موسکارینی در CNS و محیط | افزایش بیش از حد موسکارین بر غدد اگزوکرین، قلب و عضله صاف را مهار می‌کند. | پادزهر اجباری جهت مسمومیت‌های شدید مهارکننده‌های کولین استراز | انفوزیون داخل وریدی تا زمانی که علایم آنتی‌موسکارینی آشکار شود. • ادامه مصرف تا زمان نیاز • سمیت: تا زمان حضور مهار کننده AChE شاخص نیست. |
| • پرالیدوکسیم | تمایل بسیار زیاد جهت اتم فسفر ولی وارد CNS نمی‌شود. | AchE فعال را احیاء می‌کند؛ و بلوک عضلات اسکلتی و صفحه انتهایی را رفع می‌کند. | پادزهر معمول جهت مراحل اولیه (۴۸ ساعت اولیه) مسمومیت با مهارکننده کولین استراز | به صورت داخل وریدی هر ۴ تا ۶ ساعت تجویز می‌شود. • سمیت: در دوزهای بالا بحث ضعف عضلانی می‌شود. |

AchE= استیل‌کولین استراز؛ CNS= دستگاه اعصاب مرکزی؛ COPD= بیماری ریوی انسدادی مزمن

فـصـــل



# داروهای فعال کننده گیرنده‌های آدرنرژیک و مقلدهای سمپاتیک

## مطالعه مورد

بیمار آقای مسن ۶۸ ساله‌ای است که از سرگیجه‌های خفیف حین ایستادن رنج می‌برد. به گفته وی این مشکل بعد از صرف غذا و در محیط گرم تشدید می‌شود. به گفته وی این علایم از ۴ سال قبل پدید آمده و به تدریج افزایش یافته به حدی که وی را در حال حاضر ناتوان ساخته است. بررسی بیشتر مؤید اختلالاتی چون تشدید یبوست، احتباس ادراری نامرتبط با اندازه پروستات و کاهش تعریق می‌باشد. وی مشکل دیگری ندارد و هیچ سابقه‌ای از افزایش فشارخون، دیابت یا بیماری پارکینسون ندارد. جهت رفع مشکل احتباس ادراری، وی تحت درمان با آنتاگونیست $\alpha_1$ تامسولوسین (Tamsulosin) قرار داشته است که باعث تشدید هیپوتانسیون وضعیتی در وی گردیده است. در معاینه فیزیکی فشارخون وی در وضعیت خوابیده ۱۶۷/۸۴ میلی‌متر جیوه و در وضعیت ایستاده ۱۰۶/۵۵ بوده است که با توجه به میزان هیپوتانسیون وضعیتی ضربان قلب افزایش جبرانی مورد انتظار را نشان نداد (از ۸۴ به ۸۸ ضربه در دقیقه افزایش یافت). طی معاینات بالینی دیگر، هیچ نشانه‌ای از نوروپاتی محیطی یا پارکینسون دیده نشد. آزمایشات بالینی طبیعی بوده است به جز میزان پلاسمایی نوراپی‌نفرین که کمتر از حد طبیعی یعنی 98pg/mL (میزان طبیعی در سن مورد نظر، 250-400pg/mL می‌باشد) است. با در نظر داشتن تابلوی بالینی بیمار و سابقه عدم مصرف دارویی که مسبب هیپوتانسیون ارتوستاتیک شود و همچنین عدم وجود بیماری‌هایی که باعث نوروپاتی اتونوم شود (همچون دیابت یا پارکینسون)، تشخیص نقص خالص اتونوم (Pure autonomic failure) می‌باشد. هنگامی داروهای مقلد سمپاتیک دریافت می‌کند چه ملاحظاتی را باید در مورد او در نظر داشت؟ همچنین آیا می‌توان از چنین داروهایی در درمان وی استفاده نمود؟

سیستم عصبی سمپاتیک یک سیستم مهم در تنظیم تقریباً همه دستگاه‌های بدن می‌باشد. این امر به ویژه در تنظیم فشارخون، اهمیت می‌یابد. همان طور که در مطالعه مورد شرح داده شد، دستگاه عصبی اتونوم از اهمیت بسزایی در حفظ فشارخون به خصوص در موارد استرس‌های نسبتاً خفیف (به عنوان مثال استرس جاذبه هنگام ایستادن)، برخوردار است.

اثرات نهایی تحریک سمپاتیک، آزادسازی نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی است که به فعال‌شدن گیرنده‌های آدرنرژیک در جایگاه‌های پس‌سیناپسی می‌انجامد (فصل ۶ را ببینید). هم چنین، در پاسخ به محرک‌های متعددی چون استرس، مدولای آدرنال اپی‌نفرین آزاد می‌کند که از طریق خون به بافت‌های هدف منتقل می‌شود، به بیان دیگر، اپی‌نفرین به عنوان هورمون عمل می‌کند حال آنکه نوراپی‌نفرین به عنوان یک نوروترانسمیتر ایفای نقش می‌نماید.

داروهایی که اعمال اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین را تقلید می‌کنند **داروهای مقلد سمپاتیک**[1] نام گرفته‌اند. مقلدهای سمپاتیک، می‌توانند با توجه به نحوه عمل و طیف گیرنده‌هایی که فعال می‌کنند، دسته‌بندی شوند. برخی از این داروها (مانند

1- Sympathomimetic drugs

نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین) آگونیست‌های **مستقیم** هستند بدین معنی که به طور مستقیم با گیرنده‌ها برهم کنش داده و آن‌ها را فعال می‌کنند. سایرین آگونیست‌ها **غیرمستقیم** هستند بدین معنی که عمل آنها وابسته به افزایش اثرات کاتکولامین‌های درون‌زاد است. این عوامل غیرمستقیم، ممکن است یکی از این دو مکانیسم متفاوت را دارا باشند: ۱) جایگزین‌شدن با کاتکولامین‌های ذخیره شده در انتهای اعصاب آدرنرژیک (مانند مکانیسم تیرآمین) یا آنها ممکن است باعث کاهش کلیرانس نوراپی‌نفرین آزاد شده شوند، که از دو طریق این کار انجام می‌شود: ۲a) مهار برداشت مجدد کاتکولامین‌هایی که قبلاً آزاد شده‌اند (مانند مکانیسم عمل کوکائین و ضدافسردگی‌های سه‌حلقه‌ای). و ۲b) مهار متابولیسم آنزیمی نوراپی‌نفرین (مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز و کاتکول O- متیل ترانسفراز) بعضی داروها، هم عمل مستقیم و هم غیرمستقیم دارند.

هر دو نوع داروی مقلد سمپاتیک، مستقیم و غیرمستقیم، در نهایت سبب فعال‌شدن گیرنده‌های آدرنرژیک می‌شوند که به بروز بعضی یا تمام اثرات بارز کاتکولامین‌های درون‌زاد می‌انجامد.

اثرات فارماکولوژیک آگونیست‌های مستقیم به روش تجویز دارو و تمایل نسبی آنها به زیرگروه‌های گیرنده آدرنرژیک و بیان نسبی این زیر گروه‌ها در بافت‌های هدف، بستگی دارد. اثرات فارماکولوژیک داروهای مقلد سمپاتیک غیرمستقیم تا حد بیشتری به وضعیت‌هایی چون افزایش فعالیت سمپاتیکی و میزان ذخیره و رهاسازی نوراپی‌نفرین بستگی دارد.

## ■ فارماکولوژی مولکولی دخیل در عملکرد داروهای مقلد سمپاتیک

اثرات کاتکولامین‌ها توسط گیرنده‌های سطح سلول اعمال می‌شود (GPCRs: فصل ۲ را ببینید). پروتئین گیرنده دارای انتهای N خارج سلولی می‌باشد که ۷ بار غشاء سلول را می‌پیماید (دُمن‌های ترانس ممبران) و سه حلقه خارج سلولی و سه حلقه داخل سلولی تشکیل می‌دهد و به انتهای C داخل سلولی منتهی می‌شود (شکل ۱-۹). این GPCRها گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G توسط پروتئین‌های G با پروتئین‌های مجری متعددی جفت شده‌اند که فعالیتشان با این گیرنده‌ها تنظیم می‌شود. هر پروتئین G یک هتروتریمر متشکل از زیر واحدهای $\alpha$، $\beta$ و $\gamma$ است. پروتئین‌های G برپایه زیر واحد $\alpha$ متمایز خود تقسیم‌بندی می‌شوند. پروتئین‌های G دارای اهمیت خاص که در عملکرد گیرنده‌های آدرنرژیک اهمیت ویژه‌ای دارند، عبارتند از: Gs، (پروتئین G تحریکی آدنیلیل سیکلاز) $G_i$ و $G_o$، (پروتئین G مهاری آدنلیل سیکلاز) و Gq و $G_{11}$ (پروتئین G جفت‌کننده گیرنده‌های $\alpha$ به فسفولیپاز C). فعال‌شدن گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G توسط کاتکولامین‌ها سبب جداشدن گوانوزین دی‌فسفات (GDP) از زیر واحد $\alpha$ پروتئین G غالب می‌شود. سپس گوانوزین تری‌فسفات (GTP) به این پروتئین G متصل شده و زیر واحد $\alpha$ از واحد $\beta$-$\gamma$ جدا می‌گردد. زیر واحد $\alpha$ متصل به GTP، با فعال‌شدن خود، فعالیت مولکول مجری مربوطه را تنظیم می‌کند. مجری زیرواحدهای $\alpha$ فعال شده توسط گیرنده آدرنرژیک عبارتند از: آدنیلیل سیکلاز، cGMP فسفودی‌استراز، فسفولیپاز C و کانال‌های یونی. زیر واحد $\alpha$ با هیدرولیز GTP باند شده به GDP و فسفات و متعاقباً اتصال مجدد زیر واحد $\alpha$ به زیر واحد $\beta$-$\gamma$ غیرفعال می‌شود. زیرواحدهای $\beta$-$\gamma$ اثرات مستقل دیگری داشته و بر مجری‌های متعددی چون کانال‌های یونی و آنزیم‌ها اثر می‌کنند.

گیرنده‌های آدرنرژیک که نخستین بار، طی روش‌های فارماکولوژیک و به واسطه گیرنده‌های $\alpha$ شناسایی گردیدند. گیرنده‌هایی هستند که مقایسه زیر در مورد آنها صدق می‌کند:

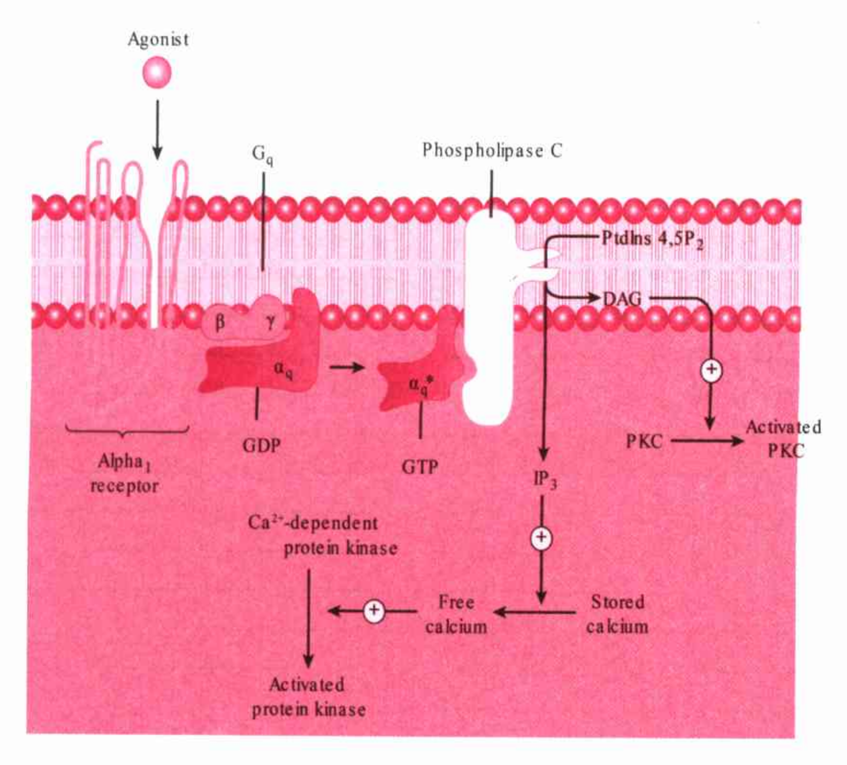
ایزوپروترنول ≪ نوراپی‌نفرین = ⊳اپی‌نفرین

و مقایسه زیر در مورد گیرنده‌های بتا صادق است:

نوراپی‌نفرین = ⊳اپی‌نفرین ⊳ایزوپروترنول

پیدایش آنتاگونیست‌های انتخابی، شواهدی دال بر وجود انواع زیر گروه‌های این گیرنده‌ها را فراهم آورد که نهایتاً طی روش‌های کلونینگ مورد شناسایی قرار گرفتند. امروزه ژن‌های اختصاصی کدکننده این زیر گروه‌ها شناسایی شده که در جدول ۱-۹ گردآوری شده‌اند.

همچنین، دوپامین که یک کاته کولامین درونزاد است، اثرات بیولوژیک متعددی ایجاد می‌کند که از طریق برهمکنش با گیرنده‌های ویژه دوپامین صورت می‌گیرد (جدول ۱-۹). این گیرنده‌ها، از گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ متمایز بوده و به ویژه در مغز (فصول ۲۱ و ۲۹ را ببینید)، عروق احشایی و کلیوی دارای اهمیت می‌باشند. روش‌های کلونینگ مولکولی منجر به شناسایی چندین ژن مشخص شده است که ۵ زیر گروه گیرنده، دو زیرگروه شبه $D_1$ ($D_1$، $D_5$) و سه زیرگروه شبه $D_2$ ($D_2$، $D_3$ و $D_4$) را کد می‌کنند. پیچیدگی بیشتر به علت وجد اینترون‌ها در ناحیه کدکننده ژن‌های گیرنده شبه $D_2$ است که اجازه جداکردن دلخواه اگزون‌ها را در این زیر گروه عمده می‌دهد. تنوع پلی‌مورفیک گسترده‌ای در ژن گیرنده $D_4$ انسانی وجود دارد. این زیر گروه‌ها ممکن است در درک کارایی و عوارض جانبی




**شکل ۱-۹.** فعال‌شدن پاسخ‌های $\alpha_1$ تحریک گیرنده‌های $\alpha_1$ توسط کاتکولامین‌ها به فعال‌شدن پروتئین جفت‌کننده Gq می‌انجامد. زیر واحد $\alpha$ فعال شده ($\alpha_q$) این G پروتئین، مولکول مجری (فسفولیپاز C) را فعال کرده و به آزادشدن $IP_3$ (اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات) و DAG (دی‌آسیل گلیسرول) از فسفاتیدیل اینوزیتول ۴ و ۵ بیس‌فسفات ($PtdIns\ 4,5\text{-}P_2$) می‌انجامد. $IP_3$ آزادسازی ذخایر پنهان کلسیم را تحریک کرده و سبب افزایش غلظت کلسیم سیتوپلاسمی می‌شود. سپس $Ca^{2+}$ می‌تواند پروتئین کینازهای وابسته به $Ca^{2+}$ را فعال کند که آنها نیز به نوبه خود سوبستراهای خود را فسفریله می‌نمایند. DAG، پروتئین کیناز C (PKC) را فعال می‌کند. برای سایر اثرات فعال‌شدن گیرنده $\alpha_1$ متن را ببینید.

داروهای آنتی‌سایکوز جدید اهمیت داشته باشند (فصل ۲۹ را ببینید).

## انواع گیرنده‌ها

### A. گیرنده‌های آلفا

گیرنده‌های $\alpha_1$ توسط پروتئین‌های G موجود در خانواده $G_q$، با فسفولیپاز C جفت می‌شوند. این آنزیم با هیدرولیز پلی‌فسفواینوزیتید باعث تشکیل **اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات ($IP_3$)** و **دی‌آسیل گلیسرول (DAG)** می‌شود (جدول ۱-۹، شکل ۱-۹). $IP_3$ سبب آزادسازی $Ca^{2+}$ پنهان از ذخایر داخل سلولی شده و غلظت سیتوپلاسمی $Ca^{2+}$ آزاد و فعال‌شدن پروتئین کینازهای متعدد وابسته به کلسیم را افزایش می‌دهد. فعال‌شدن این گیرنده‌ها ممکن است جریان کلسیم از خلال غشاء پلاسمایی به داخل را نیز افزایش دهد. $IP_3$ پی در پی فسفریله شده و در نهایت به تشکیل اینوزیتول آزاد می‌انجامد. DAG، به همراه $Ca^{2+}$ همکاری داشته و پروتئین کیناز C را فعال می‌کند که فعالیت بسیاری از مسیرهای پیام‌رسانی را تنظیم می‌نماید. به علاوه گیرنده‌های $\alpha_1$ مسیرهای انتقال پیامی را فعال می‌کنند که ابتدا در مورد گیرنده‌های فاکتور رشد پپتیدی که تیروزین کینازها را فعال می‌کردند، توصیف شده است. به عنوان مثال، دیده شده که گیرنده‌های $\alpha_1$ کینازهای فعال شده با میتوژن[1] (MAP کینازها) و پلی‌فسفواینوزیتول -۳- کیناز (PI-3 کیناز) را فعال می‌کند. این مسیرها ممکن است از طریق تنظیم بیان ژن در تحریک رشد سلولی و تکثیر به واسطه گیرنده $\alpha_1$ اهمیت داشته باشند.

1- Mitogen-activated kinase

جدول ۱-۹ انواع و زیر گروه‌های گیرنده‌های آدرنرژیک

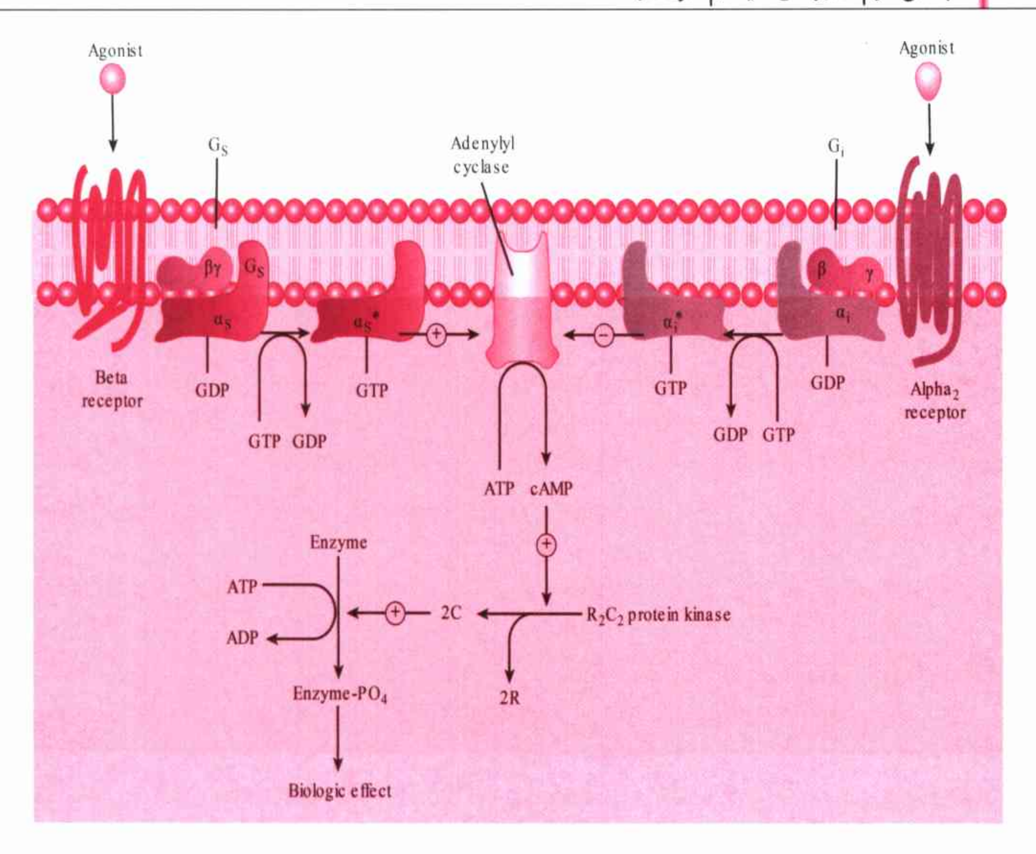
| گیرنده | آگونیست | آنتاگونیست | پروتئین G | اثرات | ژن بر روی کروموزوم |
|---|---|---|---|---|---|
| نوع $\alpha_1$ | فنیل‌افرین | پرازوسین | $G_q$ | $IP_3$ و DAG ↑ برای همه یکسان است | |
| $\alpha_{1A}$ | | تامسولوسین | | | C8 |
| $\alpha_{1B}$ | | | | | C5 |
| $\alpha_{1D}$ | | | | | C20 |
| نوع $\alpha_2$ | کلونیدین | یوهیمبین | $G_i$ | cAMP↓ برای همه یکسان است | |
| $\alpha_{2A}$ | اکسی‌متازوسین | | | | C10 |
| $\alpha_{2B}$ | | پرازوسین | | | C2 |
| $\alpha_{2C}$ | | پرازوسین | | | C4 |
| نوع $\beta$ | ایزوپروترنول | پروپرانولول | $G_s$ | cAMP ↑ برای همه یکسان است | |
| $\beta_1$ | دوبوتامین | بتاکسولول | | | C10 |
| $\beta_2$ | آلبوترول | بوتوکسامین | | | C5 |
| $\beta_3$ | میرابگرون | | | | C8 |
| نوع دوپامین | دوپامین | | | | |
| $D_1$ | فنول دوپام | | $G_s$ | ↑cAMP | C5 |
| $D_2$ | بروموکریپتین | | $G_i$ | ↓cAMP | C11 |
| $D_3$ | | | $G_i$ | ↓cAMP | C3 |
| $D_4$ | | کلوزاپین | $G_i$ | ↓cAMP | C11 |
| $D_5$ | | | $G_s$ | ↑cAMP | C4 |

گیرنده‌های $\alpha_2$ از طریق G پروتئین $G_i$ از فعالیت آدنیلیل سیکلاز ممانعت کرده و سبب کاهش آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) داخل سلولی می‌شوند (شکل ۲-۹). احتمال دارد که هم زیر واحد آلفا و هم زیرواحدهای $\beta$ و $\gamma$ پروتئین $G_i$ در مهار آدنیلیل سیکلاز دخیل باشند. گیرنده $\alpha_2$ سایر مسیرهای پیام‌رسانی شامل تنظیم کانال‌های یونی و فعالیت آنزیم‌های مهم درگیر در هدایت پیام‌رسانی را تنظیم می‌کند. به علاوه برخی از اثرات گیرنده‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک مستقل از توانایی آنها در مهار آدنیلیل سیکلاز می‌باشد. به عنوان مثال آگونیست‌های گیرنده $\alpha_2$ سبب تجمع پلاکتی و کاهش سطوح cAMP پلاکتی می‌شوند اما این که تجمع، نتیجه کاهش در cAMP یا دیگر مکانیسم‌های درگیرکننده مولکول‌های مجری که توسط Gi تنظیم می‌شوند، هست یا خیر، مشخص نشده است.

### B. گیرنده‌های بتا

فعال‌شدن هر ۳ زیر گروه ($\beta_1$، $\beta_2$، $\beta_3$) به فعال‌شدن آدنیلیل سیکلاز و افزایش تبدیل آدنوزین تری‌فسفات (ATP) به cAMP منجر می‌شود (جدول ۱-۹، شکل ۲-۹). فعال‌شدن آنزیم سیکلاز به واسطه پروتئین جفت‌کننده تحریکی $G_s$ انجام می‌شود. cAMP حلقوی پیامبر ثانویه اصلی فعال‌شدن گیرنده $\beta$ است. به عنوان مثال، در کبد بسیاری از گونه‌ها، گیرنده $\beta$ فعال شده، ساخت cAMP را افزایش می‌دهد که سبب آبشاری از وقایع می‌گردد که به فعال‌شدن گلیکوژن فسفریلاز ختم می‌شوند. در قلب، گیرنده $\beta$ فعال شده جریان ورودی کلسیم از غشای سلول پلاسمایی و پنهان‌شدن آن در داخل سلول را افزایش می‌دهد. فعال‌شدن گیرنده $\beta$ هم چنین سبب شل‌شدن عضله صاف می‌گردد، گرچه مکانیسم اثر بر عضله صاف نامعلوم است اما ممکن است فسفریلاسیون کیناز زنجیره سبک میوزین و ایجاد فرم غیرفعال، در آن دخیل باشند (شکل ۱-۱۲ را ببینید). گیرنده‌های بتاآدرنرژیک، ممکن است به واسطه Gs، مستقل از تغییرات غلظت cAMP، کانال‌های کلسیم حساس به ولتاژ را در قلب فعال کنند. تحت شرایط خاص، گیرنده‌های $\beta_2$ ممکن است با پروتئین‌های Gq جفت شوند. نشان داده شده که این گیرنده‌ها با تشکیل مجموعه‌های چند زیر واحدی در سلول‌ها، کینازهای دیگری نظیر MAP کینازها را نیز فعال می‌کنند. این مجموعه‌ها، مولکول‌های پیام‌رسانی متعددی را شامل می‌شوند.

گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta_3$ در مقایسه با $\beta_1$ و $\beta_2$ از تمایل کمتری برخوردارند اما نسبت به فرآیند حساسیت‌زدائی مقاومت




**شکل ۲-۹.** فعال و مهارشدن آدنیلیل سیکلاز توسط آگونیست‌هایی که به گیرنده‌های کاته کولامین متصل می‌شوند. اتصال به گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک با فعال‌کردن پروتئین G تحریکی، Gs، باعث جداشدن زیر واحد آلفا آن که با GTP باردار گردیده، می‌شود و آدنیلیل سیکلاز را تحریک می‌نماید. این زیرواحد $\alpha_s$ فعال‌شده مستقیماً آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کند که به افزایش سرعت سنتز cAMP می‌انجامد. لیگاندهای گیرنده $\alpha_2$ آدرنرژیک با تجزیه پروتئین G مهاری، Gi، به زیرواحدهای آن (یعنی یک زیرواحد $\alpha$i فعال شده که با GTP باردار شده است و یک واحد $\beta\gamma$)، آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کند. مکانیسمی که این زیرواحدها از طریق آن آدنیلیل سیکلاز را مهار می‌کنند، نامعلوم است. cAMP به زیر واحد تنظیمی (R) پروتئین کیناز وابسته به cAMP متصل می‌شود و به آزادشدن زیرواحدهای کاتالیتیک فعال (C) که سوبستراهای پروتئینی ویژه‌ای را فسفریله کرده و فعالیت آنها را تغییر می‌دهند، می‌انجامد. این واحدهای کاتالیتیک پروتئین متصل‌شونده به ناحیه پاسخ cAMP (CREB)(cAMP response element binding proteion) را نیز فسفریله می‌کنند. این پروتئین بیان ژن را تعدیل می‌کند. برای دیگر اعمال گیرنده‌های $\beta$ و $\alpha_2$ آدرنرژیک متن را ببینید.

بیشتری دارند. این نوع گیرنده در انواع بافت‌ها شناسایی شده اما نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک آن مشخص نیست. آگونیست‌های انتخابی به منظور درمان چاقی، دیابت، نارسایی قلبی و سایر اختلالات ساخته شده‌اند. گیرنده‌های $\beta_3$ در عضلات دترسور کیسه مثانه بیان شده و شل شدن آن را سبب می‌شود. **میرابگرون**[1] یک آگونیست $\beta_3$ بوده که اخیراً در درمان علائم مثانه بیش‌فعال (تکرر و بی‌اختیاری ادرار) استفاده می‌شود. مقادیر اندکی از افزایش فشارخون در مصرف این دارو در کارآزمایی بالینی دیده شده است. اما تأثیرات طولانی‌مدت این یافته همچنان نامشخص است.

### C. گیرنده‌های دوپامین

گیرنده $D_1$ به نحو بارزی با تحریک آدنیلیل سیکلاز همراه است (جدول ۱-۹)، به عنوان مثال تصور می‌شود شل‌شدن عضله صاف که با گیرنده $D_1$ القا می‌شود، به علت تجمع cAMP در

1- mirabegron

عضله صاف بسترهای عروقی باشد که در آنها دوپامین یک گشادکننده عروقی محسوب می‌شود. دیده شده است که گیرنده‌های $D_2$ فعالیت آدنیلیل سیکلاز را مهار کرده، کانال‌های پتاسیم را باز می‌کند و جریان ورودی کلسیم را کاهش می‌دهد.

## انتخابی‌بودن گیرنده

در جدول ۲-۹ نمونه‌هایی از آگونیست‌های مقلد سمپاتیک که از نظر بالینی مفید بوده و برای زیر گروه‌های گیرنده‌های $\alpha_1$، $\alpha_2$ و $\beta$ آدرنرژیک نسبتاً انتخابی هستند با برخی از عوامل غیرانتخابی مقایسه شده‌اند. انتخابی‌بودن به این معنی است که یک دارو ممکن است ترجیحاً به یک زیر گروه از گیرنده‌ها متصل شود. غلظت دارو کمتر از حدی است که به طور گسترده با زیر گروه دیگر برهمکنش دهد. با این وجود انتخابی‌بودن معمولاً مطلق نیست (انتخابی‌بودن نزدیک به مطلق "اختصاصی‌بودن" نام گرفته است) و غلظت‌های بالاتر ممکن است باعث برهمکنش دارو با گروه‌های دیگر گیرنده شود. اثرات یک دارو، لزوماً به اثرات انتخابی آن بر انواع گیرنده‌های آدرنرژیک بستگی ندارد بلکه به میزان بیان نسبی زیر گروه گیرنده خاص در بافت مورد نظر نیز وابسته است.

**جدول ۲-۹ میل ترکیبی نسبی به گیرنده**

| | میل ترکیبی نسبی به گیرنده |
|---|---|
| **آگونیست‌های آلفا** | |
| فنیل‌افرین، متوکسامین | $\alpha_1>\alpha_2>>>>>\beta$ |
| کلونیدین، متیل نوراپی‌نفرین | $\alpha_2>\alpha_1>>>>>\beta$ |
| **آگونیست‌های مختلط آلفا و بتا** | |
| نوراپی‌نفرین | $\alpha_1=\alpha_2;\ \beta_1>>\beta_2$ |
| اپی‌نفرین | $\alpha_1=\alpha_2;\ \beta_1=\beta_2$ |
| **آگونیست‌های بتا** | |
| دوبوتامین[۱] | $\beta_1>\beta_2>>>>\alpha$ |
| ایزوپروترنول | $\beta_1=\beta_2>>>>\alpha$ |
| تربوتالین، متاپروترنول، آلبوترول، ریتودرین | $\beta_2>>\beta_1>>>>\alpha$ |
| **آگونیست‌های دوپامین** | |
| دوپامین | $D_1=D_2>>\beta>>\alpha$ |
| فنول‌دوپام | $D_1>>D_2$ |

۱. متن را ببینید.

## تنظیم گیرنده

پاسخ‌های ایجاد شده با واسطه گیرنده‌های آدرنرژیک، ثابت و ایستا نیستند. تعداد و عملکردهای گیرنده‌های آدرنرژیک بر سطح سلول و پاسخ‌های آنها ممکن است توسط خود کاتکولامین‌ها، هورمون‌های دیگر، داروها، سن و بعضی بیماری‌ها تنظیم شوند (فصل ۲ را ببینید). این تغییرات ممکن است شدت پاسخ فیزیولوژیک بافت به کاتکولامین‌ها را تنظیم کنند و یا ممکن است از نظر بالینی در طول درمان اهمیت داشته باشند. یکی از مثال‌های تنظیم گیرنده که به بهترین وجه مطالعه شده است **حساسیت‌زدائی**[۱] گیرنده‌های آدرنرژیک است که ممکن است پس از مواجهه با کاتکولامین‌ها و دیگر داروهای مقلد سمپاتیک رخ دهد. پس از این که یک بافت برای مدتی با یک آگونیست مواجه شد، آن بافت اغلب به تحریک بیش‌تر با آن عامل کم‌تر پاسخ می‌دهد (شکل ۱۲-۲ را ببینید). اصطلاحات دیگر مانند تحمل[۲]، مقاومت[۳] و تاکی‌فیلاکسی نیز برای بیان حساسیت‌زدایی استفاده شده‌اند. این فرآیند اهمیت بالینی بالقوه‌ای دارد زیرا ممکن است پاسخ درمانی به عوامل مقلد سمپاتیک را محدود نماید.

مکانیسم‌های بسیاری در ارتباط با حساسیت‌زدایی شناخته شده‌اند. بعضی از مکانیسم‌ها نسبتاً آهسته می‌باشند (طی ساعت‌ها یا روزها)، که نیازمند تغییراتی طی مراحل رونویسی و ترجمه در سطح پروتئین گیرنده و یا مهاجرت آن به سطح سلول می‌باشند. مکانیسم‌های دیگر حساسیت‌زدایی، سریع بوده و طی دقایق رخ می‌دهند. تعدیل سریع عملکرد گیرنده در سلول‌های حساسیت‌زدایی شده ممکن است ناشی از تغییرات کووالانسی در گیرنده به خصوص فسفریلاسیون بنیان‌های اسید آمینه ویژه یا اتصال این گیرنده‌ها با دیگر پروتئین‌ها و یا تغییرات جایگاه زیر غشایی آن‌ها باشد.

دو دسته عمده از پاسخ‌های حساسیت‌زدایی وجود دارند که توسط گیرنده‌های جفت شده به پروتئین G ایجاد می‌شود. حساسیت‌زدایی **هومولوگ**[۴] به از دست‌دادن پاسخگویی گیرنده‌هایی اطلاق می‌شود که در معرض فعال‌شدن طولانی مدت و یا پایدار توسط یک آگونیست بوده‌اند. حساسیت‌زدایی **هترولوگ**[۵] به فرآیندی اطلاق می‌شود که طی حساسیت‌زدایی یک گیرنده، سبب حساسیت‌زدایی یک گیرنده دیگر می‌شود، گیرنده‌ای که مستقیماً با داروی مورد نظر فعال نشده است.

یک مکانیسم عمده حساسیت‌زدایی سریع، فسفریلاسیون

1- Desensitization
2- Tolerance
3- Refractoriness
4- Homologous
5- Heterologus

گیرنده‌ها توسط اعضای خانواده **کیناز گیرنده جفت شده با پروتئین G (GRK)**[1] می‌باشد که حداقل شامل ۷ عضو می‌باشد. گیرنده‌های آدرنرژیک ویژه فقط هنگامی که به یک آگونیست متصل هستند، سوبسترای این کینازها هستند. این مکانیسم مثالی از حساسیت‌زدایی همولوگ است زیرا به طور خاص فقط گیرنده‌های اشغال شده توسط آگونیست را شامل می‌شود.

فسفریلاسیون این گیرنده‌ها میل ترکیبی آنها را برای بتا-ارستین[2]، خانواده‌ای از ۴ نوع پروتئینی که بیشترین میزان بیان را دارا می‌باشند، تقویت می‌کند. با اتصال مولکول بتا - ارستین، قابلیت گیرنده در فعال‌کردن پروتئین‌های G کاهش می‌یابد. تصور می‌شود این امر به علت تأخیر استری[3] باشد (شکل ۱۲-۲ را ببینید). سپس ارستین با کلاترین[4] و تطبیق کننده کلاترین AP2[5]، برهمکنش کرده و منجر به اندوسیتوزیس این گیرنده‌ها می‌شود.

تشخیص اینکه گیرنده‌های جفت‌شونده G پروتئین‌ها می‌توانند سیگنال و پیام خود را از طریق G پروتئین‌ها و مکانیسم غیروابسته به G پروتئینی ایجاد می‌کنند این مفهوم را تقویت می‌کنند. آگونیست سوگیر[6] به‌طور انتخابی این مسیر سیگنال جفت‌شونده با ارستین $\beta$ را فعال می‌کنند (کادر پتانسیل درمانی آگونیست‌های سوگیر در گیرنده‌های بتا را ببینید).

حساسیت‌زدایی گیرنده ممکن است توسط فیدبک پیامبر ثانویه نیز صورت پذیرد. به عنوان مثال گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک تجمع cAMP را تحریک می‌کنند که به فعال‌شدن پروتئین کیناز A می‌انجامد. پروتئین کیناز A، قادر است گیرنده‌های $\beta$ را فسفریله کرده و باعث مهار عملکرد گیرنده شود. در مورد گیرنده $\beta_2$ فسفریلاسیون در بنیان‌های سرین، هم در سومین حلقه سیتوپلاسمی و هم کربوکسیل انتهایی گیرنده رخ می‌دهد. فعال‌شدن پروتئین کیناز C توسط گیرنده‌های جفت شده با $G_q$ نیز ممکن است به طور مشابهی، به فسفریلاسیون این دسته از گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G منجر شود. فسفریلاسیون پروتئین کیناز A گیرنده $\beta_2$ همچنین سبب تغییر G پروتئین از $G_s$ به $G_i$ و کاهش بیش از پیش cAMP می‌شود. این مکانیسم فیدبک پیامبر ثانویه اصطلاحاً حساسیت‌زدایی هترولوگ خوانده می‌شود زیرا پروتئین کیناز A فعال‌شده یا پروتئین کیناز C ممکن است هر گیرنده‌ای که از نظر ساختاری مشابه بوده و دارای جایگاه‌های مناسب جهت فسفریلاسیون توسط این آنزیم‌ها باشد را فسفریله نماید.

### پتانسیل درمانی آگونیست‌های سوگیری، بایاس (Bias)، در گیرنده‌های بتا

آگونیست‌های گیرنده $\beta$ نظیر اپی‌نفرین گیرنده $\beta_1$ قلبی را فعال نموده و سبب افزایش ضربان قلب و بار قلبی، از طریق جفت شدن با پروتئین‌های G، می‌شود که این پدیده می‌تواند در شرایطی نظیر انفارکتوس میوکارد مضر باشد. از سوی دیگر گیرنده‌های $\beta_1$ از طریق مسیر سیگنال غیروابسته به G پروتئین که آرستین $\beta$ در آن دخیل است نیز عمل می‌کند. این مسیر دوم اثرات حفاظت قلبی دارد. یک آگونیست سوگیر تنها می‌تواند مسیر آرستین $\beta$ گیرنده‌های $\beta$ را فعال نموده و اثرات حفاظت قلبی آن را فراهم نماید. و سبب افزایش بار قلبی ناشی از فعال شدن G پروتئین نگردد. این چنین اثرات ناشی از آگونیست‌های سوگیر در مواردی نظیر نارسایی احتقانی قلبی و انفارکتوس میوکارد مؤثر است. اما داروهایی که خاصیت آگونیست سوگیر داشته باشند هنوز به‌طور کامل سنتز شده‌اند.

## پلی‌مورفیسم‌های گیرنده آدرنرژیک

از زمان به دست آوردن توالی ژن‌هایی که زیر گروه‌های $\alpha_1$، $\alpha_2$ و $\beta$ی گیرنده‌های آدرنرژیک را کد می‌کنند، مشخص شده است که پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی نسبتاً شایعی در مورد بسیاری از این زیر گروه‌ها در انسان وجود دارند. برخی از این پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است به تغییراتی در توالی اسید آمینه‌هایی بیانجامد که اهمیت فارماکولوژیکی دارند. اغلب، پلی‌مورفیسم‌های مشخصی در ترکیب‌های ویژه‌ای که **هاپلوتایپ**[7] نامیده می‌شود، روی می‌دهد. بعضی از پلی‌مورفیسم‌ها به طور مشخص باعث افزایش استعداد مبتلاشدن به بیماری‌های خاصی همچون نارسایی قلبی شده و یا برخی دیگر باعث تغییر در میزان حساسیت‌زدایی گیرنده و یا حتی پاسخ درمانی متفاوت به داروها (همچون بیماران مبتلا به آسم) می‌شود. از آنجایی که مطالعات انجام شده بر ارتباطات پلی‌مورفیسم و پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها، نتایج چندان یکسانی نداشته‌اند، به نظر می‌رسد، این امر زمینه تحقیقات بسیاری را در آینده فراهم آورد.

---

1- G protein-coupled receptor kinase
2- $\beta$ arrestins
3- Steric hindrance
4- Clathrin
5- clathrin adaptor $AP_2$
6- biased agonist
7- Haplotypes

## ناقل نوراپی‌نفرین

نوراپی‌نفرین پس از ترشح در شکاف سیناپسی به گیرنده‌های آدرنرژیک پس سیناپسی متصل شده و باعث ایجاد اثرات فیزیولوژیک مورد انتظار می‌شود. هر چند رهاسازی نوروترانسمیترها فرآیندی بسیار منظم است اما مکانیسم پاکسازی نوروترانسمیترها نیز بایستی بسیار کارآمد باشد. اصلی‌ترین مسیر پاکسازی از طریق ناقل نوراپی‌نفرین[1] می‌باشد که به ویژه در سیناپس‌های قلب (بیش از ۹۰٪ اپی‌نفرین رهاشده توسط NET برداشت می‌شوند)، اهمیت بسزایی دارد. باقی‌مانده نوراپی‌نفرین با ورود به فضای خارج سیناپسی وارد جریان خون شده و یا با ورود به سایر سلول‌ها توسط آنزیم کاتکول‌آمین -O- متیل‌ترانسفراز، متابولیزه می‌شود. در سایر مکان‌ها از جمله عروق که ساختار سیناپسی کمتر تکامل یافته‌اند، میزان برداشت توسط NET، حدود ۶۰٪ یا کمی بیشتر می‌باشد. NET، عموماً بر غشا عصبی پیش‌سیناپسی واقع شده و نوراپی‌نفرین سیناپسی را به سیتوپلاسم سلول عصبی باز می‌گرداند. در سلول، نوراپی‌نفرین مجدداً وارد وزیکول‌ها شده و توسط آنزیم مونوآمین اکسیداز به دهیدروکسی فنیل‌گلیکول (DHPG)، متابولیزه می‌شود. در جایی دیگر از بدنه سلول ناقل‌های مشابهی همچون ناقل دوپامین (DAT)، ناقل سروتونین (SERT) و ... به ترتیب باعث برداشت دوپامین، سروتونین و سایر نوروترانسمیترها، می‌شوند. NET به گونه‌ای غیرمنتظره، دارای تمایل مشابهی نسبت به دوپامین و نوراپی‌نفرین می‌باشد، در نتیجه ناقل NET قادر است در مناطقی از مغز که میزان DAT کم می‌باشد (همچون کورتکس)، دوپامین را پاک نماید.

مهار NET، به عنوان مثال از طریق محرک‌های روانی غیرانتخابی (کوکائین) یا عوامل اختصاصی NET (اتومکستین[2]، یا ربوکستین[3]) با تخریب مکان‌های اولیه برداشت نوراپی‌نفرین باعث افزایش سطح نوراپی‌نفرین سیناپسی و در نتیجه افزایش تحریک‌پذیری گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ می‌شود. در اعصاب محیطی چنین تأثیری، تابلوی بالینی از تحریک سمپاتیکی ایجاد می‌کند که البته در اغلب موارد از طریق تحریک همزمان گیرنده‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک در ساقه مغز که علایم سمپاتیک را کاهش می‌دهند، خنثی می‌گردد.

با این وجود، مکانیسم‌های ناقل‌های دوپامین و نوراپی‌نفرین بسیار پیچیده بوده و داروها می‌توانند با NET تداخل نموده و جهت انتقال را معکوس نمایند و سبب القاء رهاسازی نوروترانسمیترهای داخل سلول عصبی شوند. این اثرات در شکل ۳-۹ شرح داده شده است. در شرایط طبیعی (بخش A)، NET پیش‌سیناپسی (خطوط کمرنگ)، نوراپی‌نفرین (NE، کمرنگ) را که از طریق اتصال وزیکولی رها می‌شود، بی‌اثر کرده و دوباره جذب می‌کند. در بخش B، آمفتامین (تیره)، هم به عنوان پیش‌ساز NET و هم مهارکننده بازبرداشت اثر نموده و باعث انتقال معکوس و مهار طبیعی برداشت نوراپی‌نفرین شده که در نتیجه سطح نوراپی‌نفرین در شکاف سیناپسی افزایش می‌یابد. در بخش C، عواملی همچون متیل‌فنیدات و کوکائین (هگزاگون)، بازبرداشت نوراپی‌نفرین با واسطه NET را مهار کرده و پیام‌رسانی از طریق NE را تقویت می‌کنند.

## ■ شیمی‌دارویی داروهای مقلد سمپاتیک

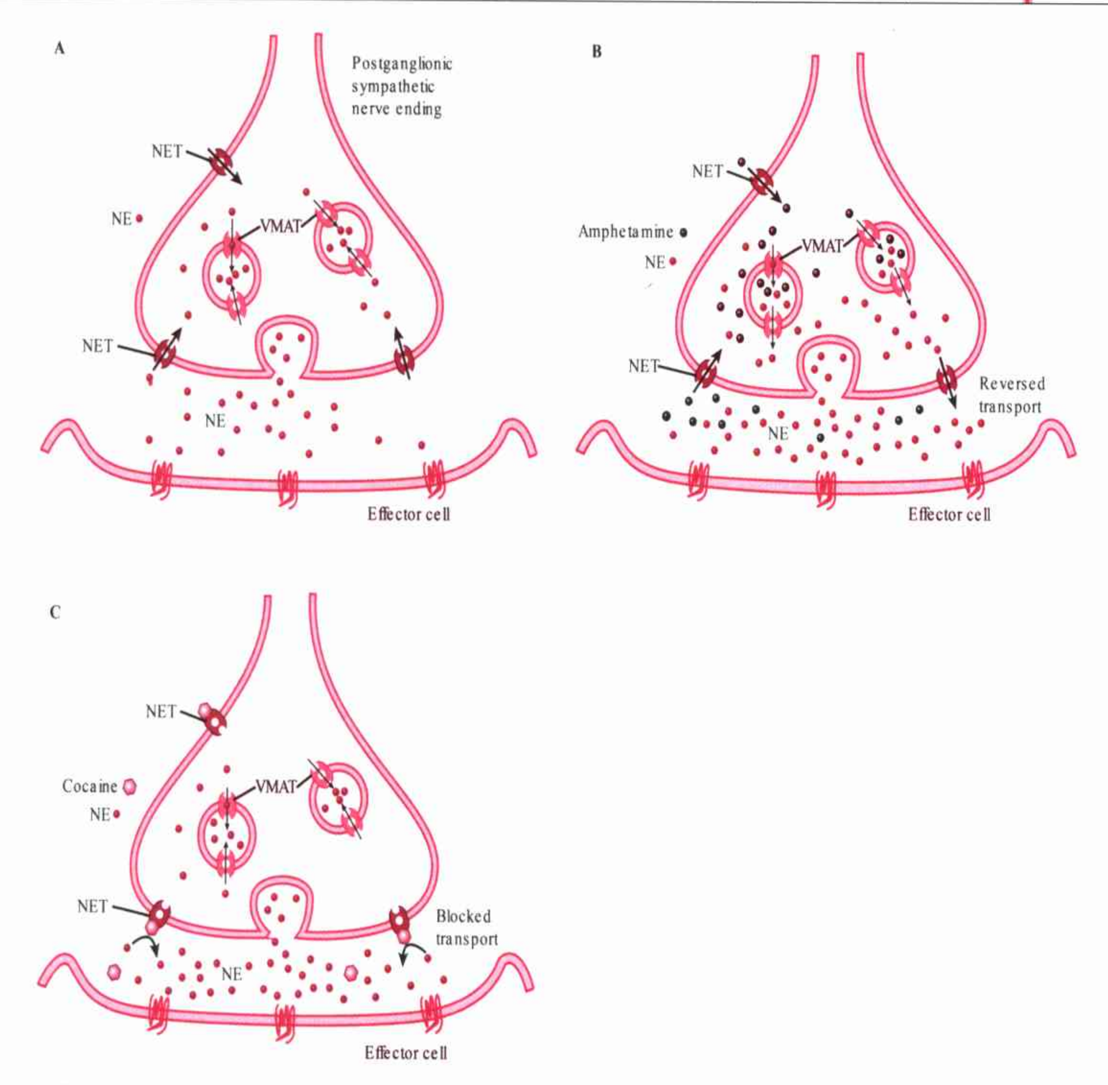
فنیل‌اتیل آمین، ممکن است به عنوان یک داروی مادر محسوب می‌شود که داروهایی مقلد سمپاتیک از آن مشتق شده‌اند (شکل ۴-۹). این ترکیب متشکل از یک حلقه بنزن با یک زنجیره جانبی اتیل آمین است. ممکن است در محل‌های زیر جایگزینی‌هایی انجام شود: ۱) در گروه آمین انتهایی ۲) در حلقه بنزن ۳) در کربن‌های $\alpha$ یا $\beta$ زنجیره اتیل‌آمین. جایگزینی گروه‌های OH- در موقعیت‌های ۳ و ۴، داروهای مقلد سمپاتیکی را می‌سازد که مجموعاً به عنوان کاتکولامین شناخته شده‌اند. اثر تغییرات فنیل اتیل آمین، در جهتی است که میل ترکیبی داروها را برای گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ تغییر داد، که طیف گسترده، از فعالیت $\alpha$ تقریباً خالص (متوکسامین) تا فعالیت $\beta$ تقریباً خالص (ایزوپروترنول) را شامل می‌شود، نیز توانایی ذاتی فعال‌کردن گیرنده‌ها را تحت تأثیر قرار دهد.

علاوه بر این، جهت تعیین میزان تمایل نسبی به زیر گروه‌های گیرنده، ساختارهای شیمیایی همچنین خواص فارماکوکینتیکی و فراهمی‌زیستی این مولکول‌ها تعیین می‌کند.

### A. جایگزینی در حلقه بنزن

حداکثر فعالیت گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ در ارتباط با کاتکولامین‌ها یافت شده است (داروهایی که گروه‌های OH- در موقعیت‌های ۳ و ۴ دارند). نبود هریک از این گروه‌ها به‌خصوص گروه کربوکسیل در C-3، بدون جایگزینی دیگر در حلقه ممکن است به‌طور بارزی قدرت داروها را کاهش دهد. به‌عنوان مثال، فنیل‌افرین (شکل ۵-۹) قدرت کمتری نسبت به اپی‌نفرین دارد. در حقیقت، میل ترکیبی جهت گیرنده $\alpha$، ۱۰۰ برابر کم می‌شود و تمایل به گیرنده

1- Norepinephrine transporter
2- atomoxetine
3- reboxetine




**شکل ۳-۹.** اهداف فارماکولوژیک ناقل‌های مونوآمین. داروهای پر مصرف چون ضد افسردگی‌ها، آمفتامین‌ها و کوکائین، ناقل‌های مونوآمین (نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین) را به گونه‌های مختلفی تحت تأثیر قرار می‌دهند. **A.** مکانیسم بازبرداشت نوراپی‌نفرین (NE) به نورون آدرنرژیک را از طریق ناقل نوراپی‌نفرین (NET) نشان می‌دهد، جایی که بخشی از آن توسط ناقل‌های مونوآمینی وزیکولی (VMAT) بسته‌بندی می‌شود. **B,C.** تأثیرات آمفتامین و کوکائین بر این مسیرها را نشان می‌دهد. جهت جزئیات بیشتر به متن مراجعه کنید.

$\beta$ به‌جز در غلظت‌های بسیار بالا، تقریباً قابل اغماض است. از طرف دیگر کاتکولامین‌ها، توسط آنزیم کاتکول -O- متیل ترانسفراز (COMT) که بیشتر در روده و کبد یافت می‌شود، غیرفعال می‌شوند، درنتیجه کاته‌کولامین‌ها از طریق مصرف خوراکی چندان فعال نمی‌باشند (فصل ۶ را ببینید). نبود یک یا هر دو گروه OH- در حلقه فنیل، فراهمی زیستی را پس از تجویز خوراکی افزایش داده و بر مدت‌اثر می‌افزاید. علاوه بر این، نبود گروه‌های OH- حلقه، توزیع مولکول را به سیستم عصبی مرکزی افزایش می‌دهد. به عنوان مثال، افدرین و آمفتامین (شکل ۵-۹) از راه خوراکی فعالند، طولانی‌اثر بوده و اثرات سیستم عصبی مرکزی که معمولاً با کاتکولامین‌ها دیده نمی‌شود را ایجاد می‌کنند.

HO, HO — Catechol

β, α, 1–6, CH2—CH2—NH2 — Phenylethylamine

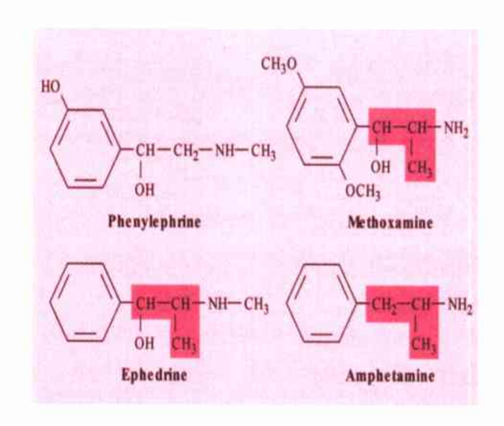
HO, HO, OH, CH—CH2—NH2 — Norepinephrine

HO, HO, OH, CH—CH2—NH—CH3 — Epinephrine

HO, HO, OH, CH—CH2—NH—CH, CH3, CH3 — Isoproterenol

HO, HO, CH2—CH2—NH2 — Dopamine

**شکل ۴-۹.** فنیل اتیل آمین و بعضی کاتکولامین‌های مهم کاتکول به عنوان مرجع نشان داده شده است.




**شکل ۵-۹.** مثال‌هایی از داروهای مقلد سمپاتیک غیرکاتکولامینی. گروه ایزوپروپیل به صورت رنگی نشان داده شده است.

### B. جایگزینی در گروه آمین

افزایش اندازه جایگزین‌های آلکیل در گروه آمین، فعالیت گیرنده $\beta$ را افزایش می‌دهد. به عنوان مثال جانشین شدن متیل در نوراپی‌نفرین، فعالیت آن را در سطح گیرنده‌های $\beta$ تقویت می‌کند. فعالیت گیرنده $\beta$ با جایگزینی ایزوپروپیل در گروه آمینی بیشتر تقویت می‌شود (ایزوپروترنول). آگونیست‌های انتخابی $\beta_2$ عموماً به گروه جایگزین آمینی بزرگی احتیاج دارند. هر چه گروه جایگزین در آمین بزرگ‌تر باشد، فعالیت آن در سطح گیرنده‌های $\alpha$ کمتر است. به عنوان مثال، ایزوپروترنول در سطح گیرنده‌های $\alpha$ بسیار ضعیف می‌باشد.

### C. جایگزینی در کربن آلفا

جانشینی در کربن آلفا، اکسیداسیون توسط مونوآمینواکسیداز (MAO) را مهار کرده و طول اثر این داروها به خصوص غیر کاتکولامین‌ها را افزایش می‌دهد. افدرین و آمفتامین مثال‌هایی از ترکیباتی هستند که جایگزینی در کربن آلفا دارند (شکل ۵-۹). ترکیبات آلفا ـ متیل، همچنین فنیل ایزوپروپیل آمین نیز خوانده می‌شوند. علاوه بر مقاومت آن‌ها به اکسیداسیون توسط MAO، بعضی فنیل ایزوپروپیل آمین‌ها توانایی تقویت شده‌ای در جایگزین‌شدن با کاتکولامین‌ها و رهاسازی آنها از جایگاه‌های ذخیره‌ای در اعصاب نورآدرنرژیک دارند (فصل ۶ را ببینید). بنابراین، بخشی از فعالیت آن‌ها وابسته به حضور ذخایر طبیعی نوراپی‌نفرین در بدن است. این داروها مقلدهای سمپاتیک با عمل غیرمستقیم هستند.

**D. جایگزینی در کربن بتا**

آگونیست‌های با عمل مستقیم نوعاً یک گروه بتا ـ هیدروکسیل دارند، که دوپامین فاقد آن است. این گروه هیدروکسیل علاوه بر تسهیل فعال‌شدن گیرنده‌های آدرنرژیک ممکن است در ذخیره آمین‌های مقلد سمپاتیک در وزیکول‌های عصبی نیز نقش داشته باشد.

## اثر داروهای مقلد سمپاتیک بر دستگاه‌ها

### دستگاه قلبی ـ عروقی

چارچوب کلی اعمال سلولی مقلدهای سمپاتیک در جداول ۳-۶ و ۳-۹ آمده است. به علت توزیع گسترده گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ در قلب، عروق خونی و سیستم‌های عصبی هورمونی دخیل در تنظیم فشارخون، داروهای مقلد سمپاتیک دارای اثرات قلبی ـ عروقی بارزی می‌باشند.

تأثیر داروهای مقلد سمپاتیک بر فشارخون در واقع برآیند تأثیر این دارو بر ضربان قلب، عملکرد میوکارد، مقاومت عروق محیطی و بازگشت وریدی می‌باشد (شکل ۷-۶ و جدول ۴-۹ را ببینید). کاته‌کولامین‌های درونزاد، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین، به علت فعال‌شدن هر دو نوع گیرنده $\alpha$ و $\beta$ اثرات قلبی ـ عروقی پیچیده‌ای دارند. جهت فهم بهتر این مطلب بهتر است ابتدا اثرات قلبی ـ عروقی داروهای مقلد سمپاتیک بر سطح گیرنده‌های آدرنرژیک انتخابی را مورد بحث قرار دهیم.

**A. تأثیر فعال‌سازی گیرنده‌های $\alpha_1$**

گیرنده‌های $\alpha_1$ به میزان گسترده در بسترهای عروقی یافت می‌شوند که تحریک آنها موجب انقباض شریانی و وریدی می‌شود. اثر مستقیم آنها بر قلب اهمیت کمتری دارد. یک آگونیست آلفای نسبتاً خالص مانند فنیل‌افرین مقاومت شریانی محیطی را افزایش و ظرفیت وریدی را کاهش می‌دهد. مقاومت شریانی تقویت شده معمولاً به یک افزایش فشار خون می‌انجامد که مقدار این افزایش بستگی به دوز دارد (شکل ۶-۹). در حضور رفلکس‌های قلبی ـ عروقی سالم، بالارفتن فشارخون سبب افزایش تحریک واگ به واسطه بارورسپتورها و کندشدن ضربان قلب می‌شود که ممکن است کاملاً چشمگیر باشد (شکل ۷-۹). با این وجود ممکن است برون‌ده قلبی متناسب با این کاهش ضربان کم نشود، زیرا بازگشت وریدی ممکن است حجم ضربه‌ای را افزایش دهد. به علاوه تحریک مستقیم گیرنده $\alpha$ آدرنرژیک قلب، می‌تواند یک اثر اینوتروپیک مثبت متوسط

**جدول ۳-۹ توزیع زیرگروه‌های گیرنده‌های آدرنرژیک**

| نوع | بافت | اعمال |
|---|---|---|
| $\alpha_1$ | اغلب عضلات صاف عروقی (عصبدهی شده) | انقباض |
| | عضله گشادکننده مردمک | انقباض (مردمک را گشاد می‌کند) |
| | عضله صاف راست‌کننده مو | مو را راست می‌کند |
| | پروستات | انقباض |
| | قلب | قدرت انقباض را می‌افزاید |
| $\alpha_2$ | گیرنده‌های آدرنرژیک و پس‌سیناپسی CNS | احتمالاً اثرات متعددی دارد. |
| | پلاکت‌ها | تجمع |
| | پایانه‌های عصبی آدرنرژیک و کولینرژیک | مهار آزادشدن ناقل |
| | بعضی عضلات صاف عروقی | انقباض |
| | سلول‌های چربی | مهار لیپولیز |
| $\beta_1$ | قلب، سلول‌های ژوکستا گلومرولار | قدرت و سرعت انقباض را می‌افزاید، ترشح رنین را افزایش می‌دهد |
| $\beta_2$ | عضله صاف تنفسی، رحم و عضله صاف عروق | باعث شل‌شدن عضله صاف می‌شود |
| | عضله اسکلتی | افزایش برداشت پتاسیم |
| | کبد انسانی | گلیکوژنولیز را فعال می‌کند |
| $\beta_3$ | کیسه مثانه | عضلات دترسور را شل می‌کند |
| | سلول‌های چربی | لیپولیز را تحریک می‌کند |
| $D_1$ | عضله صاف | عروق کلیوی را گشاد می‌کند |
| $D_2$ | انتهای اعصاب | آزادشدن ناقل را تنظیم می‌کند. |

داشته باشد. این مسئله که هرگونه اثرات این عوامل بر فشارخون، با مکانیسم‌های جبرانی بارو رفلکس‌ها که به هوموستاز کمک می‌کنند، جبران می‌شود نیز حائز اهمیت است. از بین رفتن رفلکس بارورسپتوری، می‌تواند عواقب وخیمی داشته باشد. در صورتی که این رفلکس طی درمان با داروهای مهارکننده گانگلیونی مثل تری‌متافان[1] حذف شود، اثر

1- Trimethaphan

جدول ۴-۹ پاسخ‌های قلبی عروقی به آمین‌های مقلد سمپاتیک[۱]

| | فنیل‌افرین | اپی‌نفرین | ایزوپروترنول |
|---|---|---|---|
| **مقاومت عروقی (تونوسیته)** | | | |
| جلدی، غشاهای مخاطی ($\alpha$) | ↑↑ | ↑↑ | O |
| عضله اسکلتی ($\alpha$ و $\beta_2$) | ↑ | ↑ یا ↓ | ↓↓ |
| کلیوی ($\alpha$ و $D_1$) | ↑ | ↑ | ↓ |
| احشایی ($\alpha$ و $\beta$) | ↑↑ | ↓ یا ↑[۱] | ↓ |
| مقاومت محیطی کلی | ↑↑↑ | ↓ یا ↑[۲] | ↓↓ |
| تونوسیته وریدی ($\alpha$ و $\beta$) | ↑ | ↑ | ↓ |
| **قلبی** | | | |
| قدرت انقباض ($\beta_1$) | O یا ↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ |
| ضربان قلب (عمدتاً $\beta_1$) | ↓↓ (رفلکس واگی) | ↑ یا ↓ | ↑↑↑ |
| حجم ضربه‌ای | O،↓،↑ | ↑ | ↑ |
| برون‌ده قلبی | ↓ | ↑ | ↑↑ |
| **فشارخون** | | | |
| متوسط | ↑↑ | ↑ | ↓ |
| دیاستولی | ↑↑ | ↓ یا ↑[۱] | ↓↓ |
| سیستولی | ↑↑ | ↑↑ | O یا ↓ |
| فشار نبض | O | ↑↑ | ↑↑ |

۱. مقادیر کم کاهش و مقادیر بالا، افزایش می‌دهد.

۲. ↑: افزایش ↓: کاهش O: بدون تغییر

منقبض‌کننده فنیل‌افرین تا حدود ۱۰ برابر افزایش می‌یابد و برادی‌کاردی روی نمی‌دهد (شکل ۷-۹)، که مؤید آن است که کاهش ضربان قلب با افزایش فشارخون القا شده توسط فنیل‌افرین ارتباط دارد که رفلکسی بیشتر از آنکه تحت تأثیر فعالیت گیرنده‌های $\alpha_1$ باشد، رفلکس طبیعی است.

افرادی که دچار نقصان فعالیت اتونوم می‌باشند (ناشی از نقص خالص اتونوم مانند آنچه در مطالعه مورد ابتدای فصل مطرح گردید و یا ناشی از علل شایع‌تری همچون نوروپاتی دیابتی)، چنین واکنش بیش‌حساسیتی افزایش یافته‌ای را به اکثر محرک‌ها و داروهای منقبض کننده نشان می‌دهند. این امر تا حد زیادی ناشی از اختلال در بارورفلکس جبرانی می‌باشد. چنین بیمارانی ممکن است با تجویز داروهای مقلد سمپاتیک با تحریک گیرنده‌های $\alpha$ یا $\beta$ به ترتیب دچار افزایش بسیار زیاد ضربان قلب و یا فشار خون شوند. به هر حال این امر می‌تواند مزیتی در درمان این افراد باشد. میدودرین[۱] (آگونیست $\alpha$) اغلب جهت کاهش وضعیت افت فشارخون وضعیتی در این افراد تجویز می‌گردد.

تفاوت‌های عمده‌ای در نوع گیرنده‌ها در بسترهای عروقی متعدد وجود دارد (جدول ۴-۹). عروق پوست عمدتاً دارای گیرنده‌های $\alpha$ می‌باشند و مانند عروق احشایی در پاسخ به اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین تنگ می‌شوند. عروق عضله اسکلتی ممکن است بسته به این که گیرنده‌های $\alpha$ یا $\beta$ فعال شده باشند، تنگ یا گشاد شود. عروق خونی موکوس بینی دارای گیرنده‌های $\alpha$ هستند که توجیه کننده اثرات ضد احتقان داروهای تجویز موضعی داروهای تنگ‌کننده عروقی می‌باشد (رجوع کنید به کاربردهای داروهای مقلد سمپاتیک).

### B. تأثیر فعال‌سازی گیرنده‌های $\alpha_2$

گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha_2$، در عروق موجود بوده و فعال‌شدن آنها باعث انقباض عروقی می‌گردد. این اثر طی تجویز موضعی آگونیست‌های $\alpha_2$، تزریق سریع داخل وریدی یا مقادیر بالای دوزهای خوراکی حاصل می‌شود. تجویز سیستمیک این عوامل با اثر بر گیرنده‌های $\alpha_2$ مرکزی باعث مهار تون سمپاتیک و فشارخون و در نتیجه محو این علایم می‌شود. به همین دلیل است که آگونیست‌های $\alpha_2$، به عنوان مهارکننده سمپاتیک در درمان افزایش فشارخون، کاربرد دارند (فصل ۱۱). در بیماران

1- midodrine

دچار نقص خالص اتونوم، که با دژنراسیون اختصاصی رشته‌های نورآدرنرژیک پس‌گانگلیونی همراه است، کلونیدین ممکن است باعث افزایش فشارخون گردد چرا که اثرات مرکزی مهارکننده سمپاتیک کلونیدین نامربوط خواهد بود، حال آنکه انقباض عروقی محیطی همچنان پایدار باقی می‌ماند.

**C. تأثیر فعال‌سازی گیرنده‌های $\beta$**

پاسخ فشارخون به آگونیست‌های آدرنرژیک گیرنده $\beta$ به میزان اثرات متقابل آن بر قلب و عروق بستگی دارد. تحریک گیرنده‌های $\beta$ طی افزایش انقباض‌پذیری قلب و افزایش ضربان قلب (ناشی از اثر مستقیم بر گره سینوسی)، برون‌ده قلبی را افزایش می‌دهند. آگونیست‌های بتا همچنین با فعال‌کردن گیرنده‌های $\beta_2$ مقاومت عروقی را کاهش می‌دهند که منجر به اتساع عروقی در بسترهای عروقی خاص می‌شود (جدول ۴-۹). ایزوپروترنول[1]، یک آگونیست غیرانتخابی $\beta$ می‌باشد که هر دو نوع گیرنده $\beta_1$ و $\beta_2$ را تحریک می‌کند. اثر خالص آن، ثابت نگاه داشتن یا افزایش خفیف فشارخون سیستولیک و کاهش فشارخون دیاستولی می‌باشد که نهایتاً منجر به کاهش فشارخون متوسط می‌گردد (شکل ۶-۹).

اثرات مستقیم بر قلب عمدتاً توسط گیرنده‌های $\beta_1$ اعمال می‌شوند اگر چه به خصوص در نارسایی قلبی گیرنده‌های $\beta_2$ و به نسبت کم‌تر $\alpha$ نیز درگیرند. فعال‌شدن گیرنده $\beta$ در سلول‌های قلبی به افزایش جریان ورودی کلسیم[2] می‌انجامد که هم عواقب الکتریکی (شکل ۵-۹) و هم مکانیکی دارد. فعالیت ضربان‌ساز، چه در حالت طبیعی (گره سینوسی ـ دهلیزی) و چه در حالت طبیعی (مثلاً فیبرهای پورکنژ) افزایش می‌یابد (**اثر کرونوتروپیک مثبت**[3]). سرعت هدایت در گره دهلیزی بطنی افزایش یافته (اثر **دروموتروپیک مثبت**[4]) و دوره تحریک ناپذیری کاهش می‌یابد. قدرت انقباض ذاتی افزایش یافته (**اثر اینوتروپیک مثبت**[5]) و شل‌شدن تسهیل می‌گردد. در نتیجه پاسخ انقباضی عضله قلبی ایزوله، به شدت افزایش یافته اما طول مدت آن کم می‌شود. در قلب به طور ایزوله، فشار داخل بطنی سریع‌تر بالا و پایین رفته و زمان تخلیه کاهش می‌یابد. این اثرات مستقیم در غیاب رفلکس‌هایی که با تغییرات فشارخون برانگیخته می‌شوند، (مثلاً در قلب ایزوله و بیماران مبتلا به انسداد عقده‌ای)، به سادگی نشان داده می‌شود. در حضور فعالیت رفلکسی طبیعی اثرات مستقیم اعمال شده بر ضربان قلب، ممکن است بر یک پاسخ رفلکسی به تغییرات فشارخون غلبه کند. تحریک فیزیولوژیک قلب توسط کاتکولامین‌ها، جریان خون کرونری را افزایش می‌دهد. مشخص شده است که گیرنده‌های $\beta_3$ در قلب انسان بیان شده‌اند و ممکن است در حالت‌های مختلف بیماری‌های قلبی دچار خودتنظیمی افزایشی شوند اما ارتباط آن با این بیماری‌ها هنوز نامشخص است.

**D. تأثیر فعال‌سازی گیرنده‌های دوپامین**

تجویز داخل وریدی دوپامین طی فعال‌کردن گیرنده‌های $D_1$، باعث اتساع عروق کلیوی، طحالی، کرونری، مغزی و احتمالاً سایر عروق مقاومتی می‌شود. فعال‌شدن گیرنده‌های $D_1$ در سیستم عروق کلیوی، همچنین ممکن است باعث دفع آب و نمک[6] می‌گردد. اثرات بالینی مفید دوپامین بر کلیه، افزایش خون‌رسانی کلیه[7] در موارد الیگوری (کاهش غیرطبیعی برون‌ده ادراری) می‌باشد. فعال‌شدن گیرنده‌های $D_2$ پیش‌سیناپسی آزاد شدن نوراپی‌نفرین را سرکوب می‌کنند، ولی سهیم‌بودن این موضوع در اثرات قلبی ـ عروقی دوپامین مشخص نیست. دوپامین، گیرنده‌های $\beta_1$ را نیز در قلب فعال می‌کند. در مقادیر کم، ممکن است مقاومت محیطی کاهش یابد. تزریق دوپامین با سرعت‌های بالاتر، گیرنده‌های $\alpha$ عروقی را فعال کرده و به تنگی عروق از جمله بستر عروقی کلیوی منجر می‌شود. در نتیجه سرعت بالای تزریق، دوپامین ممکن است اثرات اپی‌نفرین را تقلید کند.

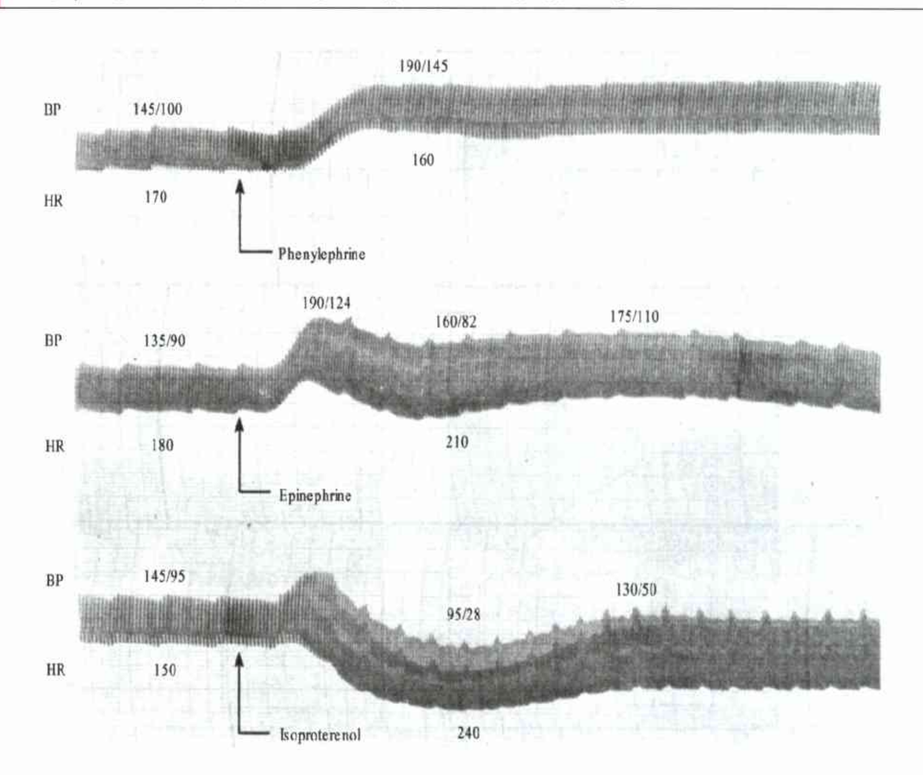
## اثرات غیرقلبی داروهای مقلد سمپاتیک

در واقع گیرنده‌های آدرنرژیک در تمامی دستگاه‌های بدن موجود می‌باشند. این بخش به بررسی فعالیت گیرنده‌های آدرنرژیک که مسؤول اثرات درمانی داروهای مقلد سمپاتیک و یا عوارض آنها می‌باشند، می‌پردازد. شرح دقیق‌تر کاربردهای درمانی داروهای مقلد سمپاتیک در ادامه فصل آورده می‌شود.

تحریک گیرنده‌های $\beta_2$ در **عضلات صاف برونش**، سبب اتساع برونش‌ها می‌شود. در نتیجه آگونیست‌های $\beta_2$ در درمان موارد آسم از اهمیت بسزایی برخوردار هستند (رجوع به فصل ۲۰ و جدول ۳-۹).

در **چشم**، عضله شعاعی عنبیه که گشادکننده مردمک است دارای گیرنده‌های $\alpha$ است. بنابراین فعال‌شدن گیرنده‌های $\alpha$ با داروهایی چون فنیل‌افرین به میدریاز می‌انجامد (شکل ۹-۶ را

1- Isoproterenol
2- Increased calcium influx
3- Positive chronotropic effect
4- Positive dromotropic effect
5- Positive inotropic effect
6- Natriuresis
7- perfusion



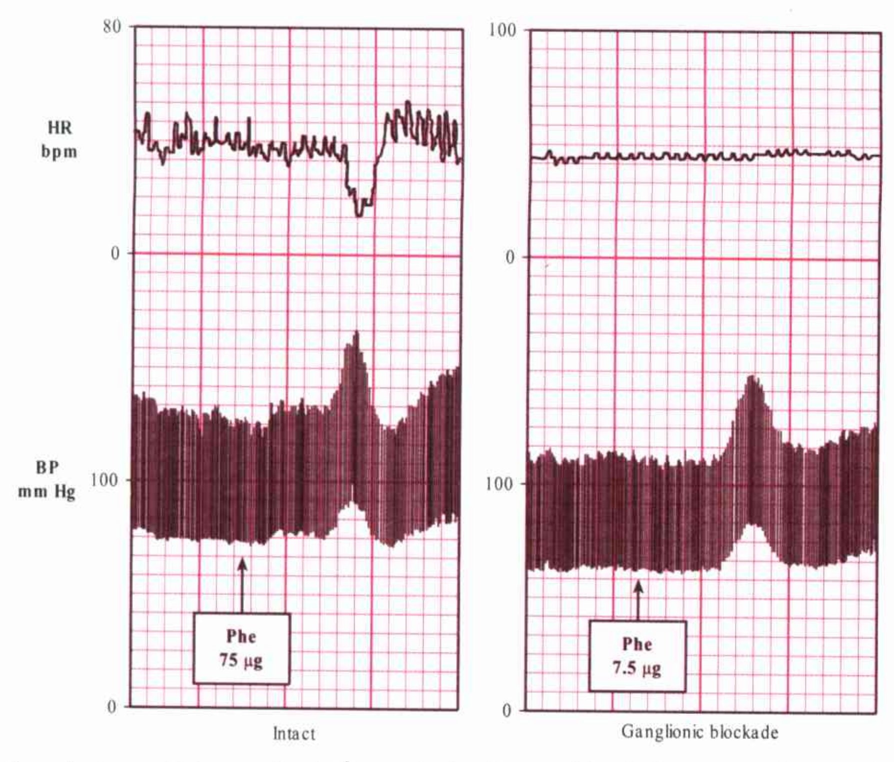

**شکل ۶-۹.** اثرات یک مقلد سمپاتیک انتخابی $\alpha$ (فنیل افرین) انتخابی $\beta$ (ایزوپروترنول) و غیرانتخابی (اپی‌نفرین) که به صورت داخل وریدی و یک جا به سگ تزریق شده است (BP= فشارخون، HR= ضربان قلب). رفلکس‌ها در این حیوان بی‌هوش شده کاهش یافته اما حذف نشده‌اند.

ببینید). محرک‌های $\alpha$ بر فشار داخل چشمی نیز اثرات مهمی اعمال می‌کنند. شواهد موجود حاکی از آنند که آگونیست‌های $\alpha$، جریان خروجی مایع زلالیه از چشم را افزایش داده و فشار داخل چشمی را می‌کاهند. بالعکس، آگونیست‌های $\beta$ اثر اندکی دارند اما آنتاگونیست‌های $\beta$ از تولید مایع زلالیه می‌کاهند (فصل ۱۰ را ببینید).

در **دستگاه ادراری ـ تناسلی** قاعده مثانه، اسفنگتر پیشابراه و پروستات حاوی گیرنده‌های $\alpha_{1A}$ هستند که سبب انقباض شده و بنابراین سبب کنترل ادرار می‌گردند. این اثر بیانگر آن است که چرا احتباس ادراری از عوارض احتمالی تجویز آگونیست گیرنده $\alpha_1$ همچون میدودرین می‌باشد و اینکه چرا آنتاگونیست‌ها $\alpha_{1A}$ در مدیریت درمان علائم انسداد مجرای ادراری استفاده می‌شود. فعالیت گیرنده $\alpha$ در مجرای دفران کیسه‌های منی و پروستات در انزال نرمال ایفای نقش می‌کنند. برطرف‌شدن نعوظ که در حالت طبیعی پس از انزال رخ می‌دهد نیز توسط اپی‌نفرین و احتمالاً نوروپپتید Y آزاد شده از اعصاب سمپاتیک صورت می‌گیرد. به نظر می‌رسد فعال‌شدن آلفا اثر مشابهی در برطرف کردن نعوظ در بافت نعوظی حیوانات مؤنث داشته باشد.

**غدد بزاقی** حاوی گیرنده‌های آدرنرژیکی هستند که ترشح آمیلاز و آب را تنظیم می‌کنند. با این وجود، برخی از داروهای مقلد سمپاتیک مانند کلونیدین علائم خشکی دهان ایجاد می‌کنند. مکانیسم این اثر نامعلوم است اما احتمالاً اثرات اعمال شده بر سیستم اعصاب مرکزی مسئول آن هستند گرچه اثرات محیطی نیز ممکن است دخیل باشند.

**غدد عرق آپوکرین** واقع در کف دست‌ها و چندین منطقه دیگر با افزایش تولید عرق به محرک‌های گیرنده آدرنرژیک پاسخ می‌دهند. این غدد، غدد آپوکرین غیر تنظیم‌کننده دما هستند که معمولاً با استرس روانی در ارتباطند (غدد عرق اکرین تنظیم‌کننده دما که به طور گسترده در بدن توزیع شده‌اند، توسط اعصاب پس عقده‌ای **کولینرژیک سمپاتیک** که گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی را فعال می‌کنند، تنظیم می‌شوند، فصل ۶ را ببینید).




**شکل ۷-۹.** تأثیر مهار گانگلیونی بر پاسخ ناشی از فنیل‌افرین (Phe) در انسان. چپ: تأثیرات قلبی ـ عروقی تجویز دوز بولوس داخل وریدی فنیل‌افرین، آگونیست انتخابی گیرنده $\alpha$ در فرد با فعالیت بار و رفلکسی اتونوم سالم. به این نکته دقت کنید که افزایش فشارخون (BP)، با واسطه فعالیت بارورفلکسی جبرانی، باعث کاهش ضربان قلب (HR) می‌شود. راست: پاسخ در همان فرد، زمانی که رفلکس اتونوم توسط مهارکننده گانگلیوتی تری‌متافان مهار شده است. توجه نمایید که فشارخون در وضعیت استراحت، کاهش و ضربان قلب با تجویز تری‌متافان به علت حذف سمپاتیک و پاراسمپاتیک افزایش می‌یابد (HR متفاوت است). در صورت فقدان بارورفلکس جبرانی، جهت ایجاد افزایش فشارخون به میزان مشابه قبل، حدوداً ۱۰ برابر دوز کمتری از فنیل‌افرین مورد نیاز می‌باشد. همچنین به فقدان کاهش جبرانی ضربان قلب، دقت نمایید.

داروهای مقلد سمپاتیک، اثرات مهمی بر **متابولیسم** واسطه‌ای دارند. فعال‌شدن گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک در سلول‌های چربی به افزایش لیپولیز و افزایش آزادشدن اسیدهای چرب آزاد و گلیسرول در خون می‌انجامد. گیرنده‌های $\beta_3$ آدرنرژیک در ایجاد این پاسخ در حیوانات ایفای نقش می‌کنند ولی احتمالاً نقش این عوامل در انسان کم می‌باشد. سلول‌های چربی انسان حاوی گیرنده‌های $\alpha_2$ نیز می‌باشند که با کاهش cAMP داخل سلولی مانع لیپولیز می‌شوند. داروهای مقلد سمپاتیک گلیکوژنولیز را در کبد تقویت می‌کنند که منجر به افزایش آزادشدن گلوکز به جریان خون می‌شوند. اثرات کاتکولامین‌ها در کبد انسان احتمالاً به طور عمده توسط گیرنده‌های $\beta$ انجام می‌گیرد، گرچه گیرنده‌های $\alpha_1$ نیز ممکن است ایفای نقش کنند. کاتکولامین‌ها در غلظت‌های بالا ممکن است سبب اسیدوز متابولیک نیز شوند. فعال‌شدن گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک توسط اپی‌نفرین درونزاد یا داروهای مقلد سمپاتیک، برداشت پتاسیم به داخل سلول را افزایش داده و به افت پتاسیم خارج سلولی می‌انجامد. این اثر ممکن است به افت غلظت پتاسیم پلاسما در جریان استرس منجر شده و یا با بالارفتن پتاسیم پلاسما در طول ورزش مقابله کند. انسداد این گیرنده‌ها ممکن است افزایش پتاسیم پلاسما در جریان ورزش را تشدید نماید. از سوی دیگر، اپی‌نفرین در درمان هیپرکالمی در شرایط خاص کاربرد دارد، هر چند تجویز سایر داروهای آلترناتیو بدین منظور، مرسوم‌تر است. گیرنده‌های $\beta$ و $\alpha_2$ که در جزایر پانکراسی بیان می‌شوند، ترشح انسولین را به ترتیب افزایش و کاهش

می‌دهند اگر چه تنظیم‌کننده عمده آزادشدن انسولین غلظت پلاسمایی گلوکز می‌باشد.

کاتکولامین‌ها تنظیم‌کننده درونزاد مهم **ترشح هورمون** از تعدادی از غدد می‌باشند. همان گونه که قبلاً ذکر شد، ترشح انسولین توسط گیرنده‌های $\beta$ تحریک و توسط گیرنده‌های $\alpha_2$ مهار می‌شود. ترشح رنین نیز به طور مشابهی توسط گیرنده‌های $\beta_1$ تحریک و توسط گیرنده‌های $\alpha_2$ مهار می‌گردد. در واقع داروهای آنتاگونیست گیرنده $\beta$ ممکن است با کاهش رنین پلاسما حداقل تا حدودی فشارخون را در مبتلایان به فشارخون کاهش دهد. گیرنده‌های آدرنرژیک ترشح هورمون پاراتیروئید، کلسی‌تونین، تیروکسین و گاسترین را نیز تنظیم می‌کند. با این وجود، اهمیت فیزیولوژیک این مکانیسم‌های کنترلی احتمالاً اندک است. اپی‌نفرین و عوامل مرتبط در غلظت‌های بالا، سبب لکوسیتوز می‌شوند بخشی از لکوسیتوز حاصل، ناشی از افزایش مهاجرت گلبول‌های سفیدی است که به جدار عروق چسبیده و از جریان عمومی خون پنهان هستند.

عمل مقلدهای سمپاتیک بر CNS بسته به توانایی آنها در عبور از سد خونی ـ مغزی متغیر است. کاتکولامین‌ها تقریباً به طور کامل از این سد پس زده شده و اثرات سیستم عصبی مرکزی آنها تنها در صورت تزریق با بالاترین سرعت، آشکار می‌شوند. این اثرات از "عصبانیت" تا "رهاسازی حداکثری آدرنالین" یا "احساس قریب‌الوقوع بودن یک فاجعه" متغیر است. به علاوه اثرات محیطی آگونیست‌های گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک از جمله تاکی‌کاردی و لرزش شبیه تظاهرات اضطراب است. بالعکس، ترکیبات غیرکاتکولامینی با اعمال غیرمستقیم (مانند آمفتامین)، که به راحتی از گردش خون وارد CNS می‌شوند تأثیرات بسیار متفاوتی از نظر کیفی در CNS ایجاد می‌کنند. این اعمال از هوشیاری خفیف همراه با افزایش توجه به کارهای خسته‌کننده تا بالارفتن خلق، بی‌خوابی، سرخوشی و بی‌اشتهایی و حتی رفتارهای شدید جنون‌آمیز متغیر است. این اثرات را نمی‌توان به سادگی به اعمال ناشی از گیرنده‌های $\alpha$ یا $\beta$ نسبت داد و ممکن است نمایانگر تقویت فرآیندهای ناشی از دوپامین یا دیگر اثرات این داروها در CNS باشند.

## داروهای ویژه مقلد سمپاتیک

### کاتکولامین‌های درون‌زاد

**اپی‌نفرین** (آدرنالین) آگونیست هر دو گیرنده $\alpha$ و $\beta$ می‌باشد. در نتیجه این دارو یک تنگ‌کننده عروقی و محرک قلبی قوی می‌باشد. بالارفتن فشارخون سیستولیک به دنبال آزادسازی یا تجویز اپی‌نفرین به واسطه اعمال اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت آن بر قلب (عمدتاً گیرنده‌های $\beta_1$) و تنگی عروقی القا شده در بسیاری از بسترهای عروقی (گیرنده‌های $\alpha$)، ایجاد می‌شود. اپی‌نفرین گیرنده‌های $\beta_2$ موجود در برخی عروق (مانند عروق خونی عضله اسکلتی) را نیز فعال کرده و به اتساع عروقی می‌انجامد. در نتیجه، ممکن است در نهایت مقاومت محیطی افت کند که این امر، افت فشار دیاستولیک متعاقب تزریق اپی‌نفرین را توجیه می‌نماید (شکل ۶-۹ و جدول ۴-۹). فعال‌شدن گیرنده‌های $\beta_2$ در عضله اسکلتی با افزایش جریان خون طی ورزش ارتباط دارد. اپی‌نفرین تحت شرایط فیزیولوژیک، عمدتاً به عنوان هورمون عمل می‌کند و پس از آزادسازی از مدولای آدرنال به واسطه خون بر سلول‌های دوردست اعمال اثر می‌نماید.

**نوراپی‌نفرین** (لوارترنول[1]، نورآدرنالین) آگونیست گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ می‌باشد. نوراپی‌نفرین همچنین از توانایی یکسانی شبیه به اپی‌نفرین در تحریک گیرنده‌های $\beta_1$ برخوردار است، اما اثر نسبتاً اندکی بر گیرنده‌های $\beta_2$ اعمال می‌کند. در نتیجه نوراپی‌نفرین، مقاومت محیطی، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک را افزایش می‌دهد. تحریک بارورفلکس جبرانی سعی در غلبه بر اثرات کرونوتروپیک مثبت مستقیم نوراپی‌نفرین دارند؛ در حالی که اثرات اینوتروپیک مثبت آن بر قلب حفظ می‌گردند.

**دوپامین**، پیش‌ساز سنتز نوراپی‌نفرین است (رجوع به شکل ۵-۶). اثرات قلبی ـ عروقی آن در بالا شرح داده شده است. دوپامین درونزاد، احتمالاً دارای اثرات مهمی در تنظیم ترشح سدیم و فعالیت کلیوی می‌باشد. دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای عمده در دستگاه اعصاب مرکزی است که در تحریک‌های وابسته به پاداش در مقوله اعتیاد نقش دارد. کاهش و نقصان آن در عقده‌های قاعده‌ای منجر به ایجاد بیماری پارکینسون می‌شود که با تجویز پیش‌ساز آن (لوودوپا)، قابل درمان است. گیرنده‌های دوپامین، همچنین اهدافی جهت داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشند.

## داروهای مقلد سمپاتیک با اثر مستقیم

پیش از این **فنیل‌افرین** زمانی که فعالیت آگونیست‌های خالص $\alpha_1$ شرح داده شد، مورد بحث قرار گرفت (جدول ۲-۹). از آنجایی که از مشتقات کاتکولامین نمی‌باشد (شکل ۵-۹) توسط

1- Levarterenol

COMT غیرفعال نشده و طول اثر بیشتری نسبت به کاتکولامین‌ها دارد. فنیل افرین یک داروی ایجادکننده میدریاز و نیز یک ضداحتقان مؤثر است، به علاوه این دارو می‌تواند جهت بالابردن فشارخون مورد استفاده می‌گیرد (شکل ۶-۹).

**میدودرین**[1] یک پیش داروست که با هیدرولیز آنزیمی به دس گلی‌میدودرین[2] تبدیل می‌شود که یک آگونیست انتخابی گیرنده $\alpha_1$ می‌باشد. حداکثر غلظت دس‌گلی‌میدودرین، ۱ ساعت پس از تجویز میدودرین حاصل می‌شود. اندیکاسیون اصلی میدودرین درمان افت فشارخون وضعیتی است که نوعاً به خاطر اختلال عملکرد سیستم عصبی خودکار ایجاد می‌شود. گرچه این دارو در از بین‌بردن افت فشارخون در حالت ایستاده کارآیی دارد. ولی ممکن است در حالت درازکش، نیزفشارخون را بالا ببرد.

**آگونیست‌های انتخابی گیرنده** $\alpha_2$ با اعمال خود در سیستم عصبی مرکزی، تأثیر بسزایی در کاهش فشارخون دارند گرچه استفاده مستقیم از آن‌ها در عروق خونی ممکن است سبب تنگی عروقی شود. چنین داروهایی (مانند **کلونیدین، متیل‌دوپا، گوانفاسین**[3]**، گوانابنز**[4]) در درمان فشارخون (و بعضی شرایط دیگر) مفیدند و در فصل ۱۱ بحث شده‌اند. آرامبخشی یکی از اثرات جانبی این داروها بوده و آگونیست جدیدتر $\alpha_2$ (که بر گیرنده‌های ایمیدازولین نیز مؤثرند) با اثرات جانبی کمتر بر دستگاه عصبی مرکزی در خارج از ایالات متحده آمریکا جهت درمان فشارخون در دسترس می‌باشند (**موکسونیدین**[5]**، ریلمنیدین**[6]) از سوی دیگر **دگزمدتومیدین**[7] برای آرام‌بخشی در بیمارانی که پیش از بیهوشی و مراقبت‌های مربوط به آن اندیکاسیون دارد. این دارو همچنین نیاز به استفاده از اپیوئید در کنترل درد را کاهش می‌دهد. و در نهایت **تیزانیدین** به عنوان شل‌کننده عضلانی مرکزی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

**اکسی‌متازولین**[8]، آگونیست‌های $\alpha$ با عمل مستقیم هستند. این داروها به خاطر توانایی‌شان در تنگی عروق مخاط بینی به عنوان ضداحتقان‌های موضعی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اکسی‌متازولین در مقادیر بالا، ممکن است سبب افت فشارخون شود که تصور می‌شود به دلیل یک اثر مرکزی شبه کلونیدین باشد (فصل ۱۱). اکسی‌متازولین میل اتصالی قابل ملاحظه‌ای برای گیرنده‌های $\alpha_{2A}$ دارد.

**ایزوپروترنول** (ایزوپرنالین) یک آگونیست بسیار قدرتمند گیرنده $\beta$ است و اثر اندکی بر گیرنده‌های $\alpha$ دارد. این دارو اعمال کرونتروپیک و اینوتروپیک مثبت داشته و از آنجا که تقریباً به طور انحصاری گیرنده‌های $\beta$ را تحریک می‌کند، یک گشادکننده عروقی قوی محسوب می‌شود. این اعمال منجر به افزایش قابل توجه برون‌ده قلبی ناشی از افت فشار دیاستولیک و فشار متوسط شریانی و همچنین کاهش یا افزایش خفیف فشار سیستولیک می‌شود (جدول ۴-۹، شکل ۶-۹).

**آگونیست‌های انتخابی گیرنده** $\beta$ به خاطر جدابودن اثرات $\beta_1$ و $\beta_2$ حاصل، بسیار بااهمیتند (جدول ۲-۹). گرچه این تفکیک ناکامل است، اما برای کاهش عوارض جانبی در بسیاری از موارد مصرف بالینی، کافی است.

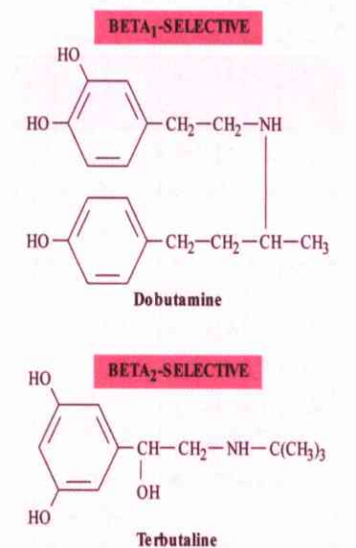
آگونیست‌های انتخابی گیرنده $\beta_1$ ممکن است با تاکی‌کاردی رفلکسی کم‌تری نسبت به آگونیست‌های غیرانتخابی گیرنده $\beta$ (مانند ایزوپرترنول)، برون‌ده قلبی را افزایش دهند (شکل ۸-۹) زیرا این داروها در فعال‌کردن گیرنده‌های $\beta_2$ متسع‌کننده عروقی کم‌تر مؤثرند. **دوبوتامین** ابتدا به عنوان یک آگونیست نسبی $\beta_1$ شناخته شده بود ولی دارای عملکرد چندگانه‌ای است. ساختار شیمیایی آن شبیه دوپامین است ولی اثراتش را اغلب از طریق فعال‌شدن گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ اعمال می‌کند. فرآورده بالینی دوبوتامین، مخلوط ایزومرهای راسمیک (+) و (-) می‌باشد که دارای فعالیت‌های متضادی بر سطح گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ می‌باشند. ایزومر (+) آگونیست $\beta_1$ و آنتاگونیست $\alpha_1$ قدرتمندی است. ایزومر (-) یک آگونیست قوی $\alpha_1$ است که در صورتی که به تنهایی تجویز گردد می‌تواند تنگی عروقی قابل ملاحظه‌ای ایجاد کند. تأثیر نهایی دوبوتامین بر قلب و عروق مؤید فارماکولوژی پیچیده این دارو می‌باشد. اثرات اینوتروپیک مثبت هستند. اثرات اینوتروپیک نسبت به کرونوتروپیک این دارو در مقایسه با ایزوپرترنول بیشتر است. فعال‌شدن گیرنده‌های $\alpha_1$ احتمالاً توجیه‌کننده عدم کاهش قابل ملاحظه مقاومت محیطی طی مصرف این دارو می‌باشد.

عوامل انتخابی گیرنده $\beta_2$ (شکل ۸-۹ را ببینید) در درمان آسم جایگاه ویژه‌ای یافته‌اند و در فصل ۲۰ شرح داده شده‌اند.

## داروهای مقلد سمپاتیک با اعمال چندگانه

**افدرین**[9] در گیاهان متعددی یافت شده و بیش از ۲۰۰۰ سال است که در چین استفاده می‌شود. این دارو به عنوان اولین داروی خوراکی مقلد سمپاتیک، در سال ۱۹۲۴ به پزشکی غربی معرفی شد. این دارو در Ma-huang که یک درمان گیاهی رایج است، یافت می‌شود (فصل ۶۴ را ببینید) Ma-huang علاوه بر افدرین

1- Midodrine
2- Desglymidodrine
3- Guanfacine
4- Guanabenz
5- Moxonidine
6- Rilmenidine
7- Dexmedetomidine
8- Oxymetazoline
9- Ephedrine




شکل ۸-۹. نمونه‌های آگونیست‌های انتخابی $\beta_1$ و $\beta_2$

دارای آلکالوئیدهای شبه افدرین متعددی است. از آنجا که افدرین یک فنیل ایزوپروپیل آمین غیرکاتکولامینی است (شکل ۵-۹)، فراهمی زیستی بالایی داشته و نسبتاً طولانی اثر است (به جای دقیقه بیشتر در حد ساعت). بخش قابل‌توجهی از این دارو، همانند بسیاری از فنیل ایزوپروپیل آمین‌های دیگر، بدون تغییر در ادرار ترشح می‌شود. ترشح افدرین، از آنجا که باز ضعیفی است، می‌تواند با اسیدی‌شدن ادرار تسهیل گردد.

افدرین علی‌رغم سابقه طولانی استفاده از آن، در انسان به طور گسترده مطالعه نشده است. توانایی آن در فعال‌کردن گیرنده‌های $\beta$ احتمالاً استفاده ابتدایی از آن در آسم را توجیه می‌نماید. از آنجا که این دارو به سیستم عصبی مرکزی دسترسی دارد، یک محرک خفیف است. FDA فروش مکمل‌های رژیمی حاوی افدرا را به دلیل نگرانی‌ها و خطرات آن ممنوع کرده است.

**فنیل‌پروپانولامین**[1]، ترکیبی شایع به عنوان سرکوب‌کننده اشتها می‌باشد که به صورت بدون نسخه نیز عرضه می‌گردد. از آنجا که مصرف این دارو با بروز سکته‌های مغزی خونریزی دهنده در زنان جوان ارتباط داشته است، در حال حاضر از بازار دارویی جمع‌آوری شده است. پسودوافدرین یکی از ۱۴ انانتیومر افدرین بوده که به صورت داروی بدون نیاز به نسخه در دسترس است و در بسیاری از ترکیبات ضداحتقان حضور دارد. به هر حال پسودوافدرین به عنوان پیش‌ساز تولید متامفتامین بوده که منجر شده تا فروش آن با محدودیت‌هایی مواجه شود.

## داروهای مقلد سمپاتیک با اثر غیرمستقیم

همان‌طور که پیش از این اشاره شد، داروهای مقلد سمپاتیک با اثرات غیرمستقیم دارای یکی از دو مکانیسم اثر زیر می‌باشند (شکل ۳-۹). اول آنکه، ممکن است وارد انتهای اعصاب سمپاتیک شده و ترانسمیترهای کاته‌کولامینی ذخیره شده را جابجا نمایند. چنین داروهایی "شبه‌آمفتامینی"[2] یا "جابجاکننده"[3] نامیده می‌شوند. دوم آنکه، از طریق تداخل با فعالیت ناقل نوراپی‌نفرین، (NET) مانع بازجذب نوروترانسمیترهای رهاشده، می‌شوند.

### A. شبه‌آمفتامین‌ها

**آمفتامین** یک مخلوط راسمیک فنیل ایزوپروپیل آمین (شکل ۵-۹) است که عمدتاً به خاطر موارد استفاده درست و سوء استفاده از آن به عنوان یک محرک سیستم عصبی مرکزی اهمیت دارد (فصل ۳۲ را ببینید). فارماکوکینتیک آن مشابه افدرین است، با این وجود آمفتامین حتی آسان‌تر به سیستم عصبی مرکزی وارد می‌شود و در آن جا اثرات تحریکی قابل توجه‌ای بر خلق و خو و اثر کاهنده‌ای بر اشتها اعمال می‌کند. ایزومر D، قدرت بیشتری نسبت به ایزومر L دارد. اثرات آمفتامین با واسطه رهاسازی نوراپی‌نفرین و تا حدی دوپامین روی می‌دهد.

**مت‌آمفتامین** (N- متیل آمفتامین) بسیار شبیه آمفتامین بوده و حتی در مقایسه با آمفتامین، اعمال مرکزی بیشتری نسبت به اعمال محیطی دارد. **فن‌مترازین**[4] یک مشتق فنیل ایزوپروپیل آمین با اثرات شبه آمفتامین است. این دارو به عنوان یک داروی ضداشتها تولید شده و دارویی است که به طور رایج مورد سوءاستفاده نیز قرار می‌گیرد. **متیل فنیدات**[5] یکی از مشتقات آمفتامین است که اثرات فارماکولوژیک عمده و پتانسیل سوءاستفاده‌ای مشابه آمفتامین دارند. متیل‌فنیدات، احتمالاً در بعضی بیماران مبتلا به اختلال بیش‌فعالی و کاهش توجه (بخش کاربردهای بالینی داروهای سمپاتومیمتیک را ببینید)، سودمند می‌باشد. **مودافینیل**[6]، داروی برانگیزاننده روانی است که از لحاظ ساختاری، پروفایل نوروشیمیایی و اثرات رفتاری متفاوتی

1- Phenylpropanolamine
2- amphetamine-like
3- displacer
4- Phenmetrazine
5- Methylphenidate
6- Modafinil

نسبت به آمفتامین دارد. مکانیسم عمل آن به خوبی مشخص نشده است ولی باعث مهار هر دو ناقل نوراپی‌نفرین و دوپامین و در نتیجه افزایش غلظت سیناپسی نوراپی‌نفرین، دوپامین و همچنین سروتونین و گلوتامات و کاهش میزان GABA می‌شود. عمدتاً جهت افزایش زمان بیداری در اختلال نارکولپسی و بعضی وضعیت‌های دیگر، به کار گرفته می‌شود. تجویز این دارو اغلب با افزایش فشارخون و ضربان قلب همراهی داشته است که البته در حد خفیف می‌باشد. (کاربردهای درمانی داروهای مقلد سمپاتیک را ببینید).

**تیرآمین**[1] (شکل ۵-۶ را ببینید)، محصول جانبی طبیعی متابولیسم تیروزین در بدن و با هیدروکسیلاسیون تیروزین در طول تخمیر، در غلظت‌های زیاد و در غذاهای غنی از پروتئین تولید می‌شود (جدول ۵-۹). این ماده به سادگی توسط MAO در کبد متابولیزه شده و فرم خوراکی آن به خاطر اثر بالای گذر اول (کم‌بودن فراهمی زیستی)، در حالت عادی غیرفعال است. فرم تزریقی تیرامین، با آزادسازی کاتکولامین‌های ذخیره شده، یک اثر مقلد سمپاتیکی غیرمستقیم اعمال می‌کند. در نتیجه، طیف عمل تیرامین مشابه نوراپی‌نفرین است. این اثر تیرامین در بیماران تحت درمان با مهارکننده‌های MAO به خصوص مهارکننده‌های ایزوفرم MAO-A، ممکن است بسیار تشدید شده و به افزایش قابل توجه فشارخون بیانجامد. این اثر به خاطر افزایش فراهمی زیستی تیرامین و افزایش ذخایر نورونی کاتکولامین‌ها رخ می‌دهد. بیمارانی که مهارکننده‌های MAO دریافت می‌کنند باید از غذاهای حاوی تیرامین (پنیرهای کهنه، گوشت مانده، و غذاهای تخمیری) اجتناب کنند. تفاوت‌هایی در اثرات مهارکننده‌های MAO مختلف بر فراهمی زیستی تیرامین وجود دارد و آنتاگونیست‌های مختص ایزوفرم یا قابل برگشت آنزیم ممکن است بی‌خطرتر باشند (فصول ۲۸ و ۳۰ را ببینید).

### B. مهارکننده‌های بازجذب کاته‌کولامین

بسیاری از مهارکننده‌های ناقلین نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین، کاربرد بالینی یافته‌اند. این عوامل تا حد زیادی نسبت به یک ناقل انتخابی می‌باشند هر چند این اختصاصی بودن کاملاً مطلق نمی‌باشد. بسیاری از داروهای ضد افسردگی، به ویژه ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای قدیمی‌تر، قادر به مهار بازجذب نوراپی‌نفرین و سروتونین به میزان‌های متفاوتی می‌باشند که می‌تواند منجر به عارضه جانبی تاکی‌کاردی ارتوستاتیک شود. بعضی از داروهای ضد افسردگی این گروه، به ویژه ایمی‌پرامین، احتمالاً با تأثیر شبه‌کلونیدین یا مهار گیرنده $\alpha_1$ باعث ایجاد کاهش فشارخون ارتوستاتیک می‌شوند، هر چند مکانیسم اساسی آن، هنوز مشخص نمی‌باشد.

**اتومکستین**[2]، مهارکننده انتخابی ناقل بازبرداشت نوراپی‌نفرین می‌باشد. در نتیجه عملکرد آن با واسطه تقویت میزان نوراپی‌نفرین در سیناپس‌های نورآدرنرژیک، صورت می‌پذیرد (به ادامه بحث مراجعه کنید). برخلاف انتظار اتومکستین عوارض قلبی ـ عروقی بسیار کمی دارد، چرا که دارای اثرات شبه‌کلونیدین در دستگاه اعصاب مرکزی و کاهش خروجی

**جدول ۵-۹ داروهایی که مقدار بالای تیرامین یا دیگر مقلدهای سمپاتیک در آنها گزارش شده است.**

| غذا | محتوای تیرامین یک وعده غذایی متوسط |
|---|---|
| آبجو | ۴-۴۵mg |
| لوبیای پهن، لوبیاهای فاوا | قابل صرف‌نظر اما حاوی دوپامین است |
| پنیر (تازه یا کهنه) | صفر تا ۱۳۰ میلی‌گرم (خصوصاً انواع chedlar، Gruyere، Stilton مقادیر بالایی دارند) |
| جگر جوجه | صفر تا ۹ میلی‌گرم |
| شکلات | قابل صرف‌نظر (ولی حاوی فنیل اتیل آمین است) |
| سوسیس، تخمیر شده (مانند سالامی، پپرونی، سوسیس تابستانی) | صفر تا ۷۴ میلی‌گرم |
| ماهی دودی یا شور (مانند شاه ماهی شور) | صفر تا ۱۹۸ میلی‌گرم |
| شراب (قرمز) | صفر تا ۳ میلی‌گرم |
| مخمرها (مانند مخمرهای آبجو که به عنوان مکمل غذایی استفاده می‌شوند) | ۶۸-۲ میلی‌گرم |

توجه: در بیمارانی که داروی مهارکننده غیرقابل برگشت MAO دریافت می‌کنند، ۵۰-۲۰ میلی‌گرم تیرامین در یک وعده غذایی ممکن است فشارخون را به طور قابل توجهی افزایش دهد (فصل ۳۰ را نیز ببینید: عوامل ضدافسردگی)، توجه داشته باشید که تنها پنیر، سوسیس، ماهی شور و مکمل‌های مخمری به اندازه‌ای تیرامین دارند که خطرناک باشند این موضوع احتمال این که بعضی غذاهای دیگر نیز ممکن است به طور قابل توجهی حاوی مقادیر بیش از حد متوسط تیرامین باشند را رد نمی‌کند. مقدار براساس میلی‌گرم به ازای هر میزان مشخصی از غذا می‌باشد.

1- Tyramine
2- Atomoxetine

سمپاتیک و همزمان تقویت اثر نوراپی‌نفرین در محیط می‌باشد. با این وجود ممکن است در بعضی از بیماران باعث افزایش فشارخون گردد. بازبرداشت نوراپی‌نفرین به ویژه در قلب و حین تحریکات سمپاتیک از اهمیت بسزایی برخوردار است و همین امر بیانگر این مطلب می‌باشد که چرا اتومکستین و سایر مهارکننده‌های بازبرداشت نوراپی‌نفرین، غالباً باعث تاکی‌کاردی ارتوستاتیک می‌شوند. **ربوکستین**[1]، نیز دارای مشخصاتی شبیه اتومکستین می‌باشد. **سیبوترامین**[2]، مهارکننده بازبرداشت سروتونین و نوراپی‌نفرین، و تنها داروی سرکوب‌کننده اشتها است که جهت درمان طولانی‌مدت "چاقی"، مورد تأیید FDA قرار گرفته است. با توجه به اینکه این دارو در افراد با سابقه بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین افرادی که از خواص کاهندگی وزن این دارو سود می‌برند، سبب بروز مشکلات قلبی و عروقی نظیر سکته قلبی خواهد شد. لذا از بازار آمریکا و سایر کشورها جمع‌آوری شده است. **دولوکستین**[3] نیز، با داشتن اثرات مهارکننده بازبرداشت نوراپی‌نفرین و سروتونین، به طور گسترده به‌عنوان داروی ضدافسردگی، کاربرد یافته است (فصل ۳۰ را ببینید). افزایش بروز خطرات بیماری‌های قلبی عروقی با مصرف دولوکستین گزارش نشده است. دولوکستین و **میلناسیپران** (milnacipran)، دیگر مهار کننده انتقال نوراپی‌نفرین و سروتونین، جهت درمان درد در فیبرومیالژی مصرف می‌شوند (فصل ۳۰ را ببینید).

**کوکائین** یک بی‌حس‌کننده موضعی با عمل مقلد سمپاتیکی محیطی است که از مهار برداشت مجدد ناقل در سیناپس‌های نورآدرنرژیک جلوگیری می‌کند (شکل ۳-۹ را ببینید). این ماده به سادگی به سیستم عصبی مرکزی وارد شده و یک اثر شبه آمفتامین ایجاد می‌کند که کوتاه اثرتر و شدیدتر از آمفتامین است. عمل عمده کوکائین در سیستم عصبی مرکزی، مهار برداشت مجدد دوپامین در نورون‌های "مراکز لذت"[4] مغز می‌باشد. این ویژگی‌ها و این واقعیت که این دارو با تدخین شدن و یا هنگامی که به داخل بینی کشیده شده و یا زمانی که تزریق می‌شود شروع اثر سریعی دارد که آن را به دارویی تبدیل کرده است که به طور گسترده مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد (فصل ۳۲ را ببینید). جالب آن است که موش‌های جهش یافته از نظر حامل دوپامین، هنوز با میل خود کوکائین مصرف می‌کنند و این موضوع بیانگر این است که کوکائین اهداف فارماکولوژیک دیگری نیز ممکن است داشته باشد.

## آگونیست‌های دوپامینی

**لوودوپا**[5]، که در بدن به دوپامین تبدیل می‌شود، یک **آگونیست دوپامینی** با اثرات مرکزی است که ارزش قابل ملاحظه‌ای در درمان بیماری پارکینسون و پرولاکتینوما، برخوردار است. این عوامل در فصل‌های ۲۸ و ۳۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

**فنول‌دوپام** یک آگونیست گیرنده $D_1$ است که به طور انتخابی به گشادی عروق محیطی در بعضی بسترهای عروقی منجر می‌شود. اندیکاسیون اصلی فنول دوپام، درمان داخل وریدی فشارخون شدید است (فصل ۱۱ را ببینید) انفوزیون‌های پیوسته دارو اثرات سریعی بر فشارخون اعمال می‌کند.

# کاربردهای درمانی داروهای مقلد سمپاتیک

## کاربردهای قلبی ـ عروقی

با در نظر داشتن نقش حیاتی دستگاه اعصاب اتونوم در کنترل فشارخون، یکی از کاربردهای عمده این دارو در زمینه اختلالات قلبی ـ عروقی می‌باشد.

### A. درمان افت حاد فشارخون

افت حاد فشارخون در شرایط مختلفی چون کاهش حجم خون، آریتمی قلبی، بیماری نورولوژیک یا تصادفات، عوارض جانبی داروهایی مانند داروهای ضد فشارخون و عفونت ممکن است رخ دهد. اگر خون‌رسانی مغزی، کلیوی و قلبی حفظ شده باشد، افت فشارخون معمولاً به درمان مستقیم جدی نیاز دارد. اقدام صحیح، معمولاً قراردادن بیمار در وضعیت درازکش، رساندن مایعات کافی به او و در عین حال تعیین درمان عارضه اولیه می‌باشد. استفاده از داروهای مقلد سمپاتیک تنها جهت افزایش فشارخونی که یک تهدید فوری برای بیمار محسوب نمی‌شود، ممکن است ناخوشی بیماری[6] را افزایش دهد. از سوی دیگر داروهای سمپاتومیمتیک ممکن است در مواردی که دچار هایپوتانسیون پایدار با شواهدی از هایپوپرفیوژن بافتی هستند، مصرف شود.

**شوک** یک سندرم حاد قلبی ـ عروقی پیچیده است که به کاهش خونرسانی بافت‌های حیاتی و بروز اثرات سیستمیک گسترده می‌انجامد. شوک معمولاً با افت فشارخون، تغییر وضعیت ذهنی، اولیگوری، و اسیدوز متابولیک همراه است.

---
1- Reboxetine
2- Sibutramine
3- Duloxetine
4- Pleasure centers
5- Levodopa
6- Morbidity

شوک، در صورت عدم درمان، معمولاً به یک وضعیت غیر قابل درمان و مرگ پیشرفت می‌کند. سه مکانیسم عمده مسئول ایجاد شوک کاهش حجم[1]، نارسایی قلبی و تغییر مقاومت عروقی می‌باشند. جایگزینی حجم و درمان بیماری زمینه‌ای اصول درمان شوک هستند.

اگرچه که از نظر کارشناسان انواع داروهای سمپاتومیمتیک در درمان انواع شوک استفاده شده و مورد تأیید است اما کارآیی آنها در بهبود عواقب شوک به تأیید نرسیده است و در حال بررسی است. اما به نظر می‌رسد از لحاظ تئوری این داروها جریان خون مویرگی را محدود نموده و پرفیوژن بافتی را محدود کنند. به‌طور کلی به نظر می‌رسد تفاوتی بین مصرف کدام منقبض‌کننده عروق وجود ندارد اما به‌طور کلی به نظر می‌رسد نوراپی‌نفرین از این نظر که نسبت به دوپامین خطرات کمتری از بروز آریتمی دارد. لذا مصرف آن ارجح می‌باشند.

### B. کاهش فشارخون ارتوستاتیک مزمن

در وضعیت ایستاده، نیروی جاذبه باعث ایجاد حفرات خون وریدی و در نتیجه کاهش بازگشت وریدی می‌شود. به طور طبیعی این کاهش فشارخون، با افزایش رفلکسی فعالیت سمپاتیک و در نتیجه افزایش ضربان قلب و انقباض وریدی و شریانی محیطی جبران می‌شود. اختلال در رفلکس‌های اتونوم که در تنظیم فشارخون نقش دارند، باعث کاهش فشارخون ارتوستاتیک مزمن می‌شوند. این امر غالباً ناشی از درمان‌های دارویی که با فعالیت سیستم اتونوم تداخل دارند (مانند ایمی‌پرامین و سایر ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای، مهارکننده‌های گیرنده $\alpha$ در درمان احتباس ادراری و دیورتیک‌ها)، دیابت و سایر بیماری‌هایی که ایجاد نوروپاتی‌های اتونوم محیطی می‌نمایند (همچون موردی که در ابتدای فصل بحث شد)، می‌باشد.

افزایش مقاومت عروق محیطی، یکی از راهکارهای درمان کاهش فشارخون ارتوستاتیک مزمن و تحریک گیرنده‌ای $\alpha$ ناشی از داروها، می‌باشد. میدودرین که آگونیست گیرنده $\alpha_1$ بوده و از طریق خوراکی فعال می‌باشد، اغلب جهت این اندیکاسیون، کاربرد دارد. سایر داروهای مقلد سمپاتیک، از جمله افدرین خوراکی و یا فنیل‌افرین را نیز می‌توان آزمود. رویکرد جدید در درمان هایپوتانسیون ارتواستاتیک مصرف دزوکسی‌دوپا یک مولکول سیستیک (L- ترو- دی‌هیدروفنیل سسرین -L-DOPS) است که اخیراً توسط FDA در درمان افت فشارخون وضعیتی نوروژنیک مصرف می‌شود. این دارو یک پیش‌دارو بوده که توسط آروماتیک L- آمینواسید دکربوکسیلاز (دوپادکربوکسیلاز)، یعنی همان آنزیمی که لوودوپا را به دوپامین تبدیل می‌کند، به نوراپی‌نفرین تبدیل می‌شود.

### C. کاربردهای قلبی

رویکرد جدید در درمان هایپوتانسیون ارتواستاتیک مصرف دروکسی دوپا یک مولکول سنتتیک (L- ترو- دی‌هیدرو فنیل سرین -L-DOPS) است که اخیراً توسط FDA در درمان افت فشارخون وضعیتی نوروژنیک مصرف می‌شود. این دارو یک پیش‌دارو بوده که توسط آروماتیک L- آمینو اسید دکربوکسیلاز (دوپا دکربوکسیلاز)، یعنی همان آنزیمی که لوودوپا را به دوپامین تبدیل می‌کند، به نوراپی‌نفرین تبدیل می‌شود.

تزریق **دوبوتامین** جهت تست استرس قلبی فارماکولوژی مصرف می‌شود. دوبوتامین انقباض میوکارد را تقویت کرده و انبساط عروق سیستمیک و کرونر را افزایش می‌دهد. این اثرات منجر به افزایش ضربان قلب و افزایش کار میوکارد شده و می‌تواند مناطقی از میوکارد را که دچار ایسکمی شده با تکنیک‌های پزشکی هسته‌ای و اکوکاردیوگرام نشان دهند. دوبوتامین همچنین در بیمارانی که در طول تست استرس قادر به ورزش نیستند، مصرف می‌شود.

### D. تجویز منقبض‌کننده‌های عروقی موضعی

کاهش جریان خون موضعی یا ناحیه‌ای جهت ایجاد هموستاز در جراحی، کاهش انتشار بی‌حس‌کننده‌های موضعی به دور از محل تجویز و کاهش احتقان غشاء مخاطی صورت می‌گیرد. در هر مورد، فعال‌شدن گیرنده $\alpha$ مورد نیاز بوده و انتخاب دارو بستگی به حداکثر کارایی مورد نیاز، طول اثر مورد نظر و نحوه تجویز دارد.

هموستاز مؤثر فارماکولوژیکی که اغلب در جراحی صورت، دهان و بینی ـ حلقی ضروری است، نیاز به داروهایی با کارآیی بالا دارد که می‌تواند به صورت موضعی در غلظت‌های بالا تجویز شوند. اپی‌نفرین معمولاً به صورت موضعی در پک‌های بینی[2]، (جهت جلوگیری از خونریزی بینی) یا زخم لثه (در جراحی لثه) مورد استفاده قرار می‌گیرد. کوکائین نیز گاهی در جراحی بینی ـ حلقی به کار می‌رود زیرا اثر هموستاتیک را نیز به بی‌حسی موضعی می‌افزاید. گاهی جهت ایجاد حداکثر هموستاز و بی‌حسی موضعی، کوکائین با اپی‌نفرین مخلوط می‌شود.

ترکیب آگونیست‌های $\alpha$ با بعضی بی‌حس‌کننده‌های موضعی،

1- Hypovolemia
2- Nasal packs

دوام انسداد عصبی را می‌افزاید و بنابراین مقدار کلی بی‌حس‌کننده موضعی (و احتمال سمیت آن) می‌تواند کاهش یابد. اپی‌نفرین، در غلظت $\frac{۱}{۲۰۰/۰۰۰}$ داروی مناسبی برای این کاربرد است. اما نوراپی‌نفرین، فنیل‌افرین و دیگر آگونیست‌های $\alpha$ نیز استفاده می‌شوند. ممکن است حتی با تجویز موضعی دارو نیز اثرات سیستمیک قلبی ـ عروقی رخ دهد، اما معمولاً خفیف است. مصرف اپی‌نفرین به همراه بی‌حس‌کننده‌های موضعی در بسترهای عروقی قسمت‌های انتهایی (انگشتان، بینی و گوش‌ها) توصیه نمی‌شود زیرا خطر بروز نکروز وجود دارد. البته مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این دارو را می‌توان (با احتیاط) بدین منظور استفاده کرد.

ضداحتقان‌های غشاء مخاطی، آگونیست‌های $\alpha$ هستند که با کاهش حجم مخاط بینی علائم ناشی از تب یونجه و به میزان کمتر سرماخوردگی معمولی را با کاهش حجم مخاط بینی کاهش می‌دهند. این اثرات احتمالاً توسط گیرنده‌های $\alpha_1$ انجام می‌شوند. متأسفانه، ممکن است متعاقب استفاده از این عوامل، پرخونی برگشتی[1] ایجاد شود. استفاده موضعی مداوم از غلظت‌های بالای دارو می‌تواند به تغییرات ایسکمیک در غشاهای مخاطی بیانجامد که احتمالاً نتیجه تنگی شریان‌های تغذیه‌کننده است. تنگی این عروق ممکن است ناشی از فعال‌شدن گیرنده‌های $\alpha_2$ و فنیل‌افرین یا اکسی‌متازولین طولانی‌اثر باشد که به صورت فرآورده‌های بدون نیاز به نسخه در دسترس است. دوره اثر طولانی و پتانسیل بالای اثرات قلبی و عروقی و عصبی را می‌توان با تجویز عوامل خوراکی نظیر افدرین یا پسودوافدرین مشاهده نمود.

## کاربردهای ریوی

یکی از مهم‌ترین استفاده‌های داروهای مقلد سمپاتیک درمان آسم برونشیال است. داروهای انتخابی $\beta_2$ (آلبوترول، متاپروترنول و تربوتالین) بدین منظور مورد استفاده قرار می‌گیرند. فرآورده‌های کوتاه‌اثر می‌توانند تنها به صورت موقت و برای درمان علائم حاد آسم مصرف شوند. جهت درمان آسم مزمن در بزرگسالان آگونیست‌های $\beta_2$ طولانی‌اثر تنها بایستی به همراه استروئیدها مصرف شوند زیرا با مصرف این داروها به تنهایی، خطر بروز مرگ افزایش می‌یابد. از این جهت که مصرف آگونیست‌های $\beta_2$ پس از کنترل آسم متوقف شود هنوز توافقی حاصل نشده است. آگونیست‌های طولانی‌اثر $\beta_2$ در بیماران مبتلا به بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) کاربرد دارند. **اینداکاترول**[2]، **اولوداترول**[3] و **ویلانترول**[4] داروهای جدید بسیار طولانی‌اثر آگونیست $\beta_2$ هستند که به منظور مصرف یکبار در روز در COPD کاربرد دارند. مقلدهای سمپاتیکی به جز داروهای انتخابی گیرنده $\beta_2$ اکنون به ندرت استفاده می‌شوند زیرا احتمال دارد عوارض جانبی بیشتری نسبت به داروهای غیرانتخابی ایجاد کنند. مصرف آگونیست‌های $\beta$ در درمان آسم و COPD در فصل ۲۰ مورد بحث واقع شده است.

## آنافیلاکسی

شوک آنافیلاکسی و دیگر واکنش‌های سریع (نوع I) ناشی از IgE، هم دستگاه تنفس و هم قلبی ـ عروقی را متأثر می‌کنند. سندرم برونکواسپاسم، احتقان غشاء مخاطی، آنژیوادم و افت فشارخون شدید معمولاً به سرعت به تزریق ۰/۳ تا ۰/۵ میلی‌گرم (۰/۵-۰/۳ میلی‌لیتر محلول $\frac{۱}{۱۰۰۰}$ اپی‌نفرین) **اپی‌نفرین** پاسخ می‌دهند. تزریق داخل عضلانی ممکن است راه تجویز ترجیحی باشد. زیرا جریان خون پوست (و بنابراین جذب سیستمیک دارو در تزریق زیرجلدی) در بیماران با افت فشارخون، غیرقابل پیش‌بینی است. در بعضی بیماران با اختلال عملکرد قلبی ـ عروقی، تزریق داخل وریدی اپی‌نفرین ممکن است مورد نیاز باشد. تجارب بالینی و آزمایشگاهی گسترده از اپی‌نفرین به عنوان داروی انتخابی (در آنافیلاکسی) حمایت می‌کنند. تصور می‌شود این مسئله به این علت باشد که اپی‌نفرین گیرنده‌های $\alpha$، $\beta_1$ و $\beta_2$ را فعال می‌کند که همگی ممکن است در از بین‌بردن فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ای آسم مؤثر باشند. توصیه می‌شود، در کسانی که در معرض آنافیلاکسی هستند همیشه اپی‌نفرین را در قالب تزریق شکل خودکار (Epipen AuviQ) همراه داشته باشند.

## کاربردهای چشمی

فنیل‌افرین یک داروی مؤثر در ایجاد میدریاز است که به طور رایج جهت تسهیل معاینه شبکیه مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو هم چنین یک ضداحتقان مفید در پرخونی آلرژیک خفیف و خارش غشاهای ملتحمه‌ای می‌باشند. مقلدهای سمپاتیک که به صورت قطرات چشمی به کار می‌روند در تعیین محل ضایعه در سندرم هورنر نیز مفیدند (به کادر کاربرد فارماکولوژی پایه در یک مشکل بالینی مراجعه کنید).

گلوکوم به انواع متعددی از داروهای مقلد سمپاتیک و فلج‌کننده سمپاتیک پاسخ می‌دهد (کادر درمان گلوکوم را در فصل ۱۰ ببینید). اپی‌نفرین و پیش داروی آن دیپی‌وفرین[5] در حال

1- Rebound hyperemia
2- indacaterol
3- olodaterol
4- vilantrol
5- Dipivefrin

حاضر به ندرت استفاده می‌شوند، اما عوامل مسدودکننده $\beta$ جزء مهم‌ترین درمان‌ها هستند. آپراکلونیدین[1] و بریمونیدین[2] آگونیست‌های انتخابی گیرنده $\alpha_2$ هستند که فشار داخل چشمی را نیز کاهش داده و جهت درمان گلوکوم تأیید شده‌اند.

## کاربرد فارماکولوژی پایه در یک مشکل بالینی

سندرم هورنر، وضعیتی (معمولاً یک‌طرفه) است که از قطع عملکرد اعصاب سمپاتیکی که به صورت می‌روند، ناشی می‌شود. تأثیرات آن عبارتند از گشادی عروقی، افتادگی پلک، میوز و از بین‌رفتن تعریق در سمت گرفتار. این سندرم می‌تواند توسط یک ضایعه پیش عقده‌ای یا پس عقده‌ای مانند تومور ایجاد شود. آگاهی از محل ضایعه (پیش عقده‌ای یا پس عقده‌ای) در تعیین درمان بهینه کمک‌کننده است.

ضایعه محل‌یابی شده در یک عصب، سبب تخریب بخش دیستال آن عصب و از بین‌رفتن محتوای ناقل در انتهای عصب تخریب می‌شود بدون آن که نورون‌هایی که توسط آن عصب عصب‌دهی می‌شوند را متاثر کند. بنابراین یک ضایعه پیش عقده‌ای به نورون آدرنرژیک پس عقده‌ای آسیب نمی‌زند در حالی که یک ضایعه پس عقده‌ای به تخریب انتهای عصبی آدرنرژیک و از دست‌رفتن ذخایر کاتکولامینی منجر می‌شود. از آنجا که مقلدهای سمپاتیک با عمل غیرمستقیم، نیاز به ذخایر کاتکولامینی طبیعی دارند، این داروها می‌توانند برای آزمایش سالم‌بودن انتهاهای عصبی آدرنرژیک مورد استفاده قرار گیرند. به علت آن که عنبیه، به آسانی قابل دید است به مقلدهای سمپاتیک موضعی پاسخ داده و از این جهت بافتی است که به طور رایج مورد ارزیابی قرار می‌گیرد.

اگر ضایعه مربوط به سندرم هورنر پس عقده‌ای باشد، مقلدهای سمپاتیک با عمل غیرمستقیم (مانند کوکائین، هیدروکسی آمفتامین) مردمکی را که به طور غیرعادی تنگ شده، گشاد نمی‌کنند، زیرا کاتکولامین‌هایی انتهاهای عصبی عنبیه ازدست رفته‌اند. بالعکس، مردمک در پاسخ به فنیل افرین که مستقیماً بر گیرنده‌های آلفای عضله صاف عنبیه عمل می‌کند گشاد می‌شود. از طرف دیگر بیمار دارای یک ضایعه پیش‌عقده‌ای، به هر دو دارو پاسخ طبیعی می‌دهد زیرا الیاف پس عقده‌ای و ذخایر کاتکولامین آن‌ها در این شرایط، دست نخورده باقی می‌مانند.

## کاربردهای ادراری ـ تناسلی

همان گونه که قبلاً ذکر شد، عوامل انتخابی گیرنده $\beta_2$ رحم حامله را شل می‌کنند. ریتودرین، تربوتالین و داروهای مشابه جهت جلوگیری از زایمان زودرس به کار می‌روند. هدف، تأخیر زایمان به اندازه‌ای است که بلوغ کافی جنین را تضمین کند. این داروها ممکن است زایمان را چندین روز به تأخیر بیاندازند. این تأخیر می‌تواند زمانی را برای تجویز داروهای کورتیکواستروئیدی که بروز سندرم زجر تنفسی نوزادان را کاهش می‌دهند، فراهم آورد. با وجود این، تجزیه و تحلیل کارآزمایی‌های قدیمی‌تر و نیز یک مطالعه تصادفی اظهار می‌دارند که درمان با آگونیست‌های گیرنده $\beta$ ممکن است اثر مفید چندانی بر مرگ ومیر نوزادی حوالی تولد[3] نداشته و حتی ممکن است بار بیماری را در مادران افزایش دهد. علاوه بر این ممکن است ریتودرین در دسترس نباشد سایر داروها نظیر NSAIDs و بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیم ترجیح داده می‌شوند.

## کاربردهای سیستم عصبی مرکزی

آمفتامین‌ها اثر بالابرنده خلق (ایجاد سرخوشی) دارند، این اثر پایه سؤمصرف گسترده این دارو می‌باشد (فصل ۳۲ را ببینید). آمفتامین‌ها یک تأثیر هوشیارکننده و تأخیر در خواب نیز دارند که با افزایش توجه به کارهای تکراری، تسریع و ناهمزمانی نوار مغزی نیز همراهی دارد. یک کاربرد درمانی این اثر در درمان نارکولپسی (حمله خواب) است. مودافینیل[4] یک جایگزین جدید آمفتامین است که جهت استفاده در نارکولپسی تایید شده و ادعا می‌شود در این شرایط، مضرات (تغییرات خلقی بیش از حد، بی‌خوابی، پتانسیل سوءمصرف) کم‌تری نسبت به آمفتامین دارد. اثر سرکوب‌کننده اشتهای این عوامل به آسانی در حیوانات آزمایشگاهی نشان داده شده است. در افراد چاق، ممکن است یک پاسخ دل گرم‌کننده اولیه مشاهده شود اما هیچ شاهدی مبنی بر این که مصرف آمفتامین‌ها به تنهایی در طولانی‌مدت باعث کنترل وزن شوند، وجود ندارد به خصوص اگر برای مدت نسبتاً کوتاهی تجویز شود. کاربرد نهایی مقلدهای سمپاتیک مؤثر بر CNS در اختلال بیش فعالی با نقص توجه (ADHD) می‌باشد، یک سندرم رفتاری که علائم آن عبارتند از: کم‌توجهی، رفتار فیزیکی پرتحرک و مشکلات یادگیری. برخی از مبتلایان به این سندرم به خوبی به مقادیر کم متیل‌فنیدات و عوامل مرتبط با کلونیدین پاسخ می‌دهند. فرمولاسیون‌های آهسته

1- Apraclonidine 2- Brimonidine
3- Perinatal infant mortality
4- Modafinil

رهش متیل فنیدات ممکن است دوزبندی آن را ساده کرده و پذیرش درمان را به خصوص در کودکان سنین مدرسه افزایش دهد. فرآورده‌های آهسته‌رهش آگونیست‌های $\alpha_2$ نظیر کلونیدین و گوانفاسین نیز در کودکان مبتلا به ADHD مؤثر می‌باشند. داروی مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی‌نفرین، **آتوموکستین**، نیز در درمان ADHD به تأیید رسیده است. کارآزمایی‌های بالینی حاکی از آنند که مودافینیل ممکن است در ADHD نیز مفید باشد. ولی از آنجایی که بی‌خطری آن در کودکان، هنوز به اثبات نرسیده است، هنوز جهت چنین اندیکاسیونی، از سوی FDA تأییدیه دریافت نکرده است.

## کاربردهای بالینی دیگر

گرچه استفاده اصلی **کلونیدین** که یک آگونیست گیرنده $\alpha_2$ است، درمان فشارخون می‌باشد (فصل ۱۱)، اما مشخص شده، این دارو در درمان اسهال در بیماران دیابتی که از نوروپاتی دیابتی نیز رنج می‌برند کارآیی دارد که احتمالاً به دلیل توانایی آن در تقویت بازجذب آب و نمک از روده‌ها می‌باشد. به علاوه کلونیدین در از بین‌بردن میل به نارکوتیک‌ها و الکل در مدت ترک کارآیی داشته و ممکن است ترک سیگار را تسهیل نماید. کلونیدین جهت رفع گرگرفتگی‌های یائسگی نیز استفاده شده و به طور آزمایشی جهت کاهش ناپایداری همودینامیک در جریان بی‌هوشی عمومی در حال استفاده است. دگزمدتومیدین[1]، یک آگونیست گیرنده $\alpha_2$ می‌باشد که جهت آرام‌بخشی در شرایط مراقبت‌های ویژه و طی بیهوشی، کاربرد دارد (رجوع به فصل ۲۵). این دارو پاسخ‌های سمپاتیکی نسبت به عمل جراحی را از بین می‌برد که در بعضی از موارد ممکن است، مفید باشد. نیاز به اوپیوئیدها جهت کنترل درد را کاهش می‌دهد بدون آنکه ونتیلاسیون را تحت تأثیر قرار دهد. همچنین کلونیدین گاهی اوقات به عنوان داروی پیش‌بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد. **تیزانیدین**[2]، یک آگونیست گیرنده $\alpha_2$ می‌باشد که به عنوان یک شل‌کننده عضلانی کاربرد دارد (رجوع به فصل ۲۷).

## پاسخ مطالعه مورد

علائم بالینی حاکی از نارسائی سیستم خودکار (اتونوم) در این بیمار می‌باشد. بهترین نشانگر آن افت فشارخون وضعیتی بدون افزایش کافی جبرانی در فشارخون می‌باشد. نارسایی کامل اتونوم در واقع یک اختلال دژنراتیو عصبی است که به‌طور انتخابی بر فیبرهای عصبی اتونوم تأثیر می‌گذارد. فشارخون بیمار به میزان حضور تون سمپاتیکی این فرد بستگی دارد. با مصرف داروی مسدودکننده $\alpha$ تامسولوسین، علائم افت فشارخون وضعیتی این بیمار وخیم‌تر می‌شود. در مقابل این بیماران به اثرات آگونیست‌های $\alpha$ و سایر داروهای سمپاتومیمتیکی به شدت حساس می‌باشند. برای مثال میدودرین به‌عنوان یک داروی آگونیست $\alpha$ در دوزهایی که هیچ اثری در افراد عادی ندارد، می‌تواند فشارخون را به میزان خیلی زیادی در این بیماران افزایش داده و به عنوان درمان افت فشارخون وضعیتی این بیماران مصرف شود. در مصرف داروهای سمپاتومیمتیک (مواردی که نیاز به نسخه ندارند) و داروهای سمپاتولیتیک بایستی جوانب احتیاط رعایت شود.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| Amphetamine, racemic mixture | Generic |
| 1:1:1:1 mixtures of amphetamine sulfate, amphetamine aspartate, dextroamphetamine sulfate, and dextroamphetamine saccharate | Adderall |
| Apraclonidine | Iopidine |
| Armodafinil | Nuvigil |
| Brimonidine | Alphagan |
| Dexmedetomidine | Precedex |
| Dexmethylphenidate | Focalin |
| Dextroamphetamine | Generic, Dexedrine |
| Dobutamine | Generic, Dobutrex |
| Dopamine | Generic, Intropin |
| Droxidopa | Northera |
| Ephedrine | Generic |
| Epinephrine | Generic, Adrenalin Chloride, Primatene Mist, Bronkaid Mist, EpiPen, Auvi-Q |
| Fenoldopam | Corlopam |
| Hydroxyamphetamine | Paremyd (includes 0.25% tropicamide) |
| Isoproterenol | Generic, Isuprel |
| Metaraminol | Aramine |
| Methamphetamine | Desoxyn |
| Methylphenidate | Generic, Ritalin, Ritalin-SR |
| Midodrine | ProAmatine |
| Mirabegron | Myrbetriq |
| Modafinil | Provigil |
| Naphazoline | Generic, Privine |
| Norepinephrine | Generic, Levophed |
| Olodaterol | Striverdi respimat |
| Oxymetazoline | Generic, Afrin, Neo-Synephrine 12 Hour, Visine LR |
| Phenylephrine | Generic, Neo-Synephrine |
| Pseudoephedrine | Generic, Sudafed |
| Tetrahydrozoline | Generic, Visine |
| Tizanidine | Zanaflex |
| Xylometazoline | Generic, Otrivin |

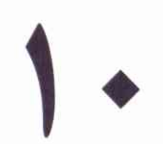
*$\alpha_2$ agonists used in hypertension are listed in Chapter 11. $\beta_2$ Agonists used in asthma are listed in Chapter 20. Norepinephrine transporter inhibitors are listed in Chapter 30.

1- Dexmedetomidine 2- tizanidine

خلاصه: داروهای مقلد سمپاتیک

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **آگونیست‌های $\alpha_1$** | | | | |
| • میدودرین | فعال‌کردن فسفولیپاز C، منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی و انقباض عروقی می‌شود | افزایش انقباض عضلات صاف و افزایش فشارخون | هیپوتانسیون ارتوستاتیک | خوراکی، پیش‌دارو به داروی فعال تبدیل و حداکثر اثر آن ۱ ساعت ادامه دارد. سمیت: ایجاد افزایش فشارخون در وضعیت خوابیده، سیخ‌شدن مو (goose bumps) و احتباس ادراری |
| • فنیل‌افرین: اقسام IV جهت حفظ کوتاه‌مدت فشارخون در مواقع هیپوتانسیون حاد و اقسام داخل بینی جهت ایجاد اسپاسم عروق موضعی به عنوان ضد احتقان | | | | |
| **آگونیست‌های $\alpha_2$** | | | | |
| • کلونیدین | مهار آدنیل سیکلاز و تداخل با سایر مسیرهای داخل سلولی | انقباض عروقی با اثر مرکزی ضد سمپاتیک خنثی شده و منجر به کاهش فشارخون می‌شود | هیپرتانسیون | اقسام خوراکی، پوستی. حداکثر اثر ۱ تا ۳ ساعت. • نیمه عمر داروی خوراکی در حدود ۱۲ ساعت. • باعث ایجاد خشکی دهان و آرامش‌بخشی می‌شود. |
| • $\alpha$- متیل‌دوپا، گوانفاسین و گوانابنز: همچنین به عنوان داروی ضد سمپاتیک مرکزی اثر دارد. | | | | |
| • دگزمدتومیدین: دارای اثرات آرامش‌بخشی واضح و در بیهوشی کاربرد دارد. | | | | |
| • تیزانیدین: به عنوان شل‌کننده عضلانی کاربرد دارد. | | | | |
| • آپراکلونیدین و بریمونیدین: در گلوکوما جهت کاهش فشار داخل چشمی تجویز می‌گردد. | | | | |
| **آگونیست‌های $\beta_1$** | | | | |
| • دوبوتامین[1] | آدنیل سیکلاز را فعال کرده و انقباض‌پذیری میوکارد را افزایش می‌دهد | اثرات اینوتروپیک مثبت | شوک کاردیوژنیک نارسایی حاد قلبی | IV. نیازمند تیتراسیون دوزاژ جهت اثرات مطلوب می‌باشد. |
| **آگونیست $\beta_2$** | | | | |
| • آلبوترول | آدنیل سیکلاز را فعال می‌کند | اتساع عضله صاف برونش | آسم | استنشاقی. • مدت اثر ۶-۴ ساعت. • سمیت: ترمور، تاکی‌کاردی |
| • سایر آگونیست‌های $\beta_2$ در فصل ۲۰ | | | | |
| **آگونیست $\beta_3$** میرابگرون | آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کند | تونیسیته مثانه را کاهش می‌دهد. | تکرر ادرار | خوراکی، • طول اثر ۵۰ ساعت. • سمیت: ترمور و تاکی‌کاردی |
| **دوپامین** **آگونیست‌های $D_1$** | | | | |
| • فنول‌دوپام | آدنیل سیکلاز را فعال می‌کند | شل‌کردن عضله صاف عروقی | هیپرتانسیون | جهت اثرات مطلوب نیازمند تیتراسیون دوز می‌باشد |
| **آگونیست‌های $D_2$** | | | | |
| • بروموکریپتین | آدنیل سیکلاز را مهار می‌کند و با سایر مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی تداخل دارد | اثرات دوپامینی در دستگاه اعصاب مرکزی را برمی‌انگیزد | بیماری پارکینسون پرولاکتینوما | خوراکی. • سمیت: تهوع، سردرد، هیپوتانسیون ارتوستاتیک |
| • جهت مطالعه سایر آگونیست‌های $D_2$، فصول ۲۸ و ۳۷ را ببینید. | | | | |

۱. دوپامین، علاوه بر اثرات آگونیستی بر $\beta_1$، دارای اعمالی دیگر نیز می‌باشد. جهت مطالعه جزئیات به متن مراجعه کنید.



# ۱۰ داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آدرنرژیک

## مطالعه مورد

خانمی ۴۶ ساله با شکایت از ضربان قلب و سردرد به پزشک معالجش مراجعه می‌کند. او تا ۱ سال قبل که ضربان‌های قلب او افزایش یافته است، مشکل سلامتی خاصی نداشته است. در حال حاضر این حملات تشدید شده است و سرانجام با سردردهای ضربان‌دار و عرق‌ریزش همراه شده است. معاینات فیزیکی مبین فشارخون ۱۵۰/۹۰ میلی‌متر جیوه و ضربان قلب ۸۸ ضربه در دقیقه می‌باشد. حین دق شکم وی دچار یک اپیزود ناگهانی می‌شود که طی آن فشارخون وی به ۲۱۰/۱۲۰ میلی‌متر جیوه، تعداد ضربان قلب به ۱۲۲ ضربه در دقیقه افزایش یافته و دچار رنگ‌پریدگی و تعریق صورت می‌شود. این وضعیت با سردرد شدید همراه است. دلیل احتمالی این اپیزود چیست؟ چه علتی باعث افزایش فشارخون و ضربان قلب حین معاینه فیزیکی می‌شود. چه درمان‌هایی احتمالاً جهت وی مفید می‌باشد؟

چنانکه در فصل ۹ توضیح داده شده است کاتکولامین‌ها در پاسخ‌های پاتوفیزیولوژیک زیادی ایفای نقش می‌کنند. در نتیجه داروهایی که گیرنده‌های آدرنرژیک را مسدود می‌کنند اثرات مهمی دارند که برخی از آنها از نظر بالینی بسیار ارزشمند می‌باشد. این آثار بسته به انتخابی‌بودن دارو برای گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ متفاوتند. تقسیم‌بندی گیرنده‌های آدرنرژیک به زیر گروه‌های $\alpha_1$، $\alpha_2$ و $\beta$ و همچنین اثرات فعال‌شدن این گیرنده‌ها در فصول ۶ و ۹ شرح داده شده است. انسداد گیرنده‌های محیطی دوپامین در حال حاضر اهمیت بالینی شناخته شده‌ای ندارد. بالعکس، انسداد گیرنده‌های دوپامین در سیستم عصبی مرکزی بسیار با اهمیت است. داروهایی که بر این گیرنده‌ها عمل می‌کنند در فصول ۲۱ و ۲۹ شرح داده شده‌اند. این فصل در ارتباط با داروهای آنتاگونیست فارماکولوژیکی است که اثر عمده آنها اشغال گیرنده‌های $\alpha_1$، $\alpha_2$ یا $\beta$ در خارج از سیستم عصبی مرکزی بوده و از فعال شدن آنها توسط کاتکولامین‌ها و آگونیست‌های مربوطه جلوگیری می‌کنند.

داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ آدرنرژیک در تحقیقات فارماکولوژیک و در بررسی آزمایشگاهی عملکرد سیستم عصبی خودکار بسیار مفید بوده‌اند. در درمان‌های بالینی، آنتاگونیست‌های غیر انتخابی $\alpha$ در درمان فئوکروموسیتوم (تومورهایی که کاتکولامین ترشح می‌کنند) استفاده می‌شوند و آنتاگونیست‌های انتخابی $\alpha_1$ در درمان فشارخون بالای اولیه و هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات کاربرد دارند. داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های بتا در شرایط بالینی متنوع‌تری مفید بوده و کاربرد آن‌ها در درمان فشارخون بالا، بیماری ایسکمیک قلب، آریتمی‌ها، اختلالات درون‌ریز و نورولوژیک، گلوکوم و ... می‌باشد.

Phentolamine

Phenoxybenzamine

Active (ethyleneimonium) intermediate

Prazosin

Tamsulosin

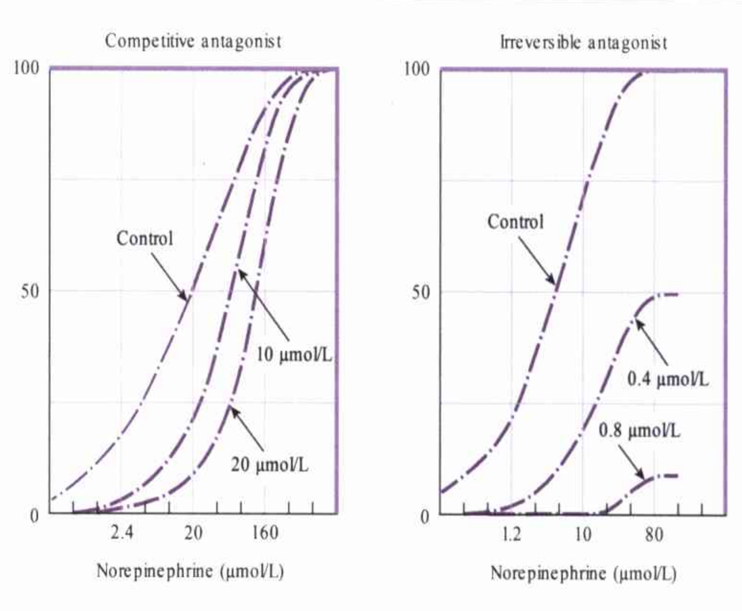
شکل ۱-۱۰. ساختار چند دارو مسدودکننده گیرنده‌های $\alpha$

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا

### مکانیسم عمل

آنتاگونیست‌های گیرنده‌های $\alpha$ ممکن است با این گیرنده‌ها برهمکنش برگشت‌پذیر یا برگشت‌ناپذیر داشته باشند. آنتاگونیست‌های برگشت‌پذیر از گیرنده‌ها جدا شده و انسداد آن‌ها را نیز می‌توان با غلظت‌های کافی از آگونیست‌ها برطرف نمود. داروهای برگشت‌ناپذیر چنین خواصی ندارند. فنتول آمین و پرازوسین (شکل ۱-۱۰) نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های برگشت‌پذیر هستند. این داروها و لابتالول (داروهایی که عمدتاً جهت اثرات ضد فشارخونی‌شان استفاده می‌شوند) و نیز بسیاری از مشتقات ارگوت (فصل ۱۶ را ببینید)، آنتاگونیست‌های برگشت‌پذیر یا آگونیست‌های نسبی گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک هستند. فنوکسی‌بنزامین، که ترکیبی وابسته به نیتروژن موستارد است، یک واسطه واکنش‌پذیر به نام اتیلن ایمونیوم (شکل ۱-۱۰) تشکیل می‌دهد که به صورت کووالانسی به گیرنده‌های آلفا متصل شده و باعث انسداد برگشت‌ناپذیر آنها می‌شود. شکل ۲-۱۰ آثار یک داروی برگشت‌پذیر را در مقایسه با یک عامل برگشت ناپذیر نشان می‌دهد.

همان گونه که در فصول ۱ و ۲ آمده است، طول مدت عمل یک آنتاگونیست برگشت‌پذیر به میزان زیادی وابسته به نیمه عمر دارو در بدن و سرعت جداشدن آن از گیرنده می‌باشد به طوری که هر چه نیمه عمر دارو در بدن کوتاه‌تر باشد، مدت زمان کمتری طول می‌کشد که اثرات آن از بدن حذف گردد. بالعکس، اثرات یک آنتاگونیست برگشت‌ناپذیر می‌تواند مدت‌ها پس از پاک‌شدن آن از پلاسما، پابرجا بماند. در مورد فنوکسی‌بنزامین، احیاء پاسخ‌دهی بافت به دنبال انسداد گسترده گیرنده‌های آلفا، وابسته به سنتز گیرنده‌های جدید است که ممکن است چندین روز طول بکشد. سرعت بازگشت پاسخ‌دهی گیرنده‌های $\alpha_1$ آدرنرژیک




**شکل ۲-۱۰.** منحنی‌های دوز پاسخ به نوراپی‌نفرین در حضور دو داروی مسدودکننده گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک متفاوت. کشیدگی ایجاد شده در نوارهای ایزوله بافت طحال گربه (بافتی که از نظر گیرنده‌های $\alpha$ غنی است) در پاسخ به مقادیر درجه‌بندی شده نوراپی‌نفرین، اندازه‌گیری شده است. سمت چپ: تولازولین که یک مسدودکننده برگشت‌پذیر است در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ میکرومول در لیتر بدون کاهش حداکثر پاسخ، منحنی را به سمت راست جابجا کرده است. سمت راست: دیبن‌آمین (Dibenamine)، یک آنالوگ فنوکسی بنزامین با اعمال برگشت ناپذیر است که در هر دو غلظت مورد آزمایش، حداکثر پاسخ را کاهش داده است.

ممکن است به خصوص در بیمارانی که دچار یک حادثه قلبی - عروقی ناگهانی شده‌اند و یا نیازمند جراحی فوری هستند اهمیت داشته باشد.

## اثرات فارماکولوژیک

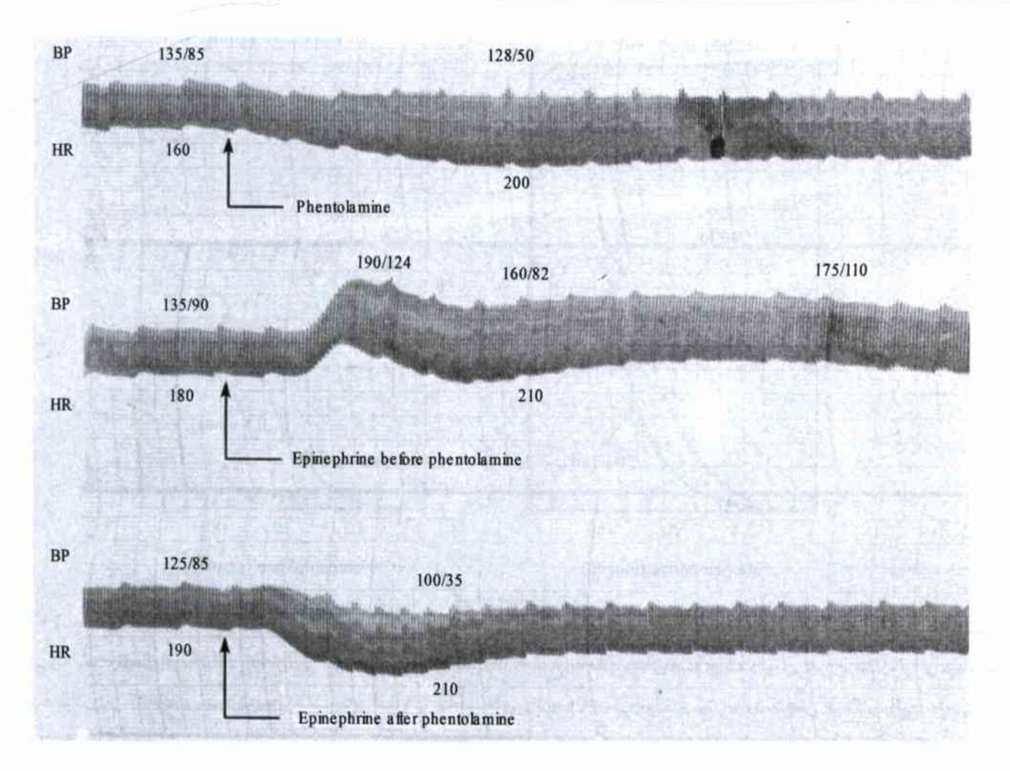
### A. اثرات قلبی - عروقی

از آنجایی که تونوسیته شریانچه‌ها و وریدها به میزان زیادی توسط گیرنده‌های $\alpha$ عضلات صاف عروقی تعیین می‌شود، داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های $\alpha$ سبب کاهش مقاومت عروق محیطی و فشارخون می‌گردند (شکل ۳-۱۰). این داروها می‌توانند از اثرات مقادیر معمول آگونیست‌های $\alpha$ در بالابردن فشارخون جلوگیری کنند و در واقع، در مورد آگونیست‌هایی که اثرات $\alpha$ و $\beta_2$ دارند (مانند اپی‌نفرین)، آنتاگونیسم انتخابی گیرنده‌های $\alpha$ ممکن است پاسخ بالابرنده فشارخون را به پاسخ کاهنده تبدیل کند (شکل ۳-۱۰). این تغییر در پاسخ، **معکوس‌شدن اپی‌نفرین**[1] نامیده می‌شود و نشان می‌دهد که چگونه فعال‌شدن همزمان گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ در عروق می‌تواند به پاسخ‌های متضاد بیانجامد. آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفا اغلب سبب افت فشارخون ارتوستاتیک و تاکی‌کاردی رفلکسی می‌شوند، مسدودکننده‌های غیرانتخابی ($\alpha_1=\alpha_2$، جدول ۱-۱۰) اگر فشارخون پایین‌تر از حد نرمال آورده شود، معمولاً تاکی‌کاردی قابل توجه ایجاد می‌کنند. فشارخون وضعیتی به علت اثر آنتاگونیسم تحریک گیرنده‌های $\alpha$ عضلات صاف وریدی توسط سیستم عصبی سمپاتیک است. انقباض وریدها جزء مهمی از ظرفیت طبیعی حفظ فشارخون در حالت ایستاده است زیرا ذخایر وریدهای محیطی را کاهش می‌دهد. تنگی آرتریول‌ها در پاها نیز ممکن است در پاسخ وضعیتی دخیل باشند. داروهایی که گیرنده‌های $\alpha_2$ پیش سیناپسی را مسدود می‌کنند تاکی‌کاردی بارزتری ایجاد می‌کنند زیرا افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین، گیرنده‌های $\beta$ در قلب را بیشتر تحریک می‌کند.

### B. سایر اثرات

بلوک گیرنده‌های $\alpha$ در سایر بافت‌ها، منجر به میوز (مردمک

1- Epinephrin reversal




**شکل ۳-۱۰.** بالا: آثار فنتول‌آمین (یک داروی مسدودکننده گیرنده‌های $\alpha$) بر فشارخون یک سگ بی‌هوش شده. نمودارهایی که نمایانگر پاسخ به اپی‌نفرین قبل (وسط) و بعد از (پایین) تجویز فنتول آمین هستند، معکوس‌شدن اپی‌نفرین را نشان می‌دهند. تمام داروها به صورت داخل وریدی تجویز شده‌اند (BP= فشارخون، HR= ضربان قلب)

کوچک) و گرفتگی بینی می‌شود. گیرنده‌های $\alpha_1$ در قاعده مثانه و پروستات موجود هستند و مهار آنها باعث کاهش مقاومت در برابر جریان ادرار می‌شود. بنابراین داروهای مهارکننده $\alpha$ جهت درمان احتباس ادراری ناشی از هیپرپلازی پروستات، مفید می‌باشند. برخی از داروها ممکن است علاوه بر آنتاگونیسم گیرنده $\alpha$ آثار مهم دیگری نیز داشته باشند (مطالب بعدی را ببینید).

## داروهای خاص

**فنوکسی‌بنزامین**[1] به صورت کووالانسی به گیرنده‌های $\alpha$ متصل شده و سبب انسداد برگشت‌ناپذیر آنها به مدت طولانی (۴۸-۱۴ ساعت یا بیشتر) می‌گردد. این دارو تا حدودی برای گیرنده‌های $\alpha_1$ انتخابی است (اما کمتر از پرازوسین) (جدول ۱-۱۰). این دارو برداشت مجدد نوراپی‌نفرین از پایانه‌های اعصاب آدرنرژیک پیش سیناپسی را نیز مهار می‌کند. فنوکسی بنزامین علاوه بر گیرنده‌های $\alpha$ (فصل ۱۶ را نیز ببینید)، گیرنده‌های هیستامین ($H_1$)، استیل کولین و سروتونین را نیز مسدود می‌کند.

عمده‌ترین عمل فارماکولوژیک فنوکسی بنزامین، مربوط به آنتاگونیسم وقایع مربوط به گیرنده‌های $\alpha$ است. تضعیف تنگی عروقی ناشی از کاتکولامین‌ها، برجسته‌ترین عمل آن است. فنوکسی بنزامین در انسان سالم در حالت خوابیده، سبب افت نسبتاً اندکی در فشارخون می‌شود اما اگر تون سمپاتیک بالا باشد مثلاً در حالت ایستاده یا به علت کاهش حجم خون فشارخون را پایین می‌آورد. برون‌ده قلبی نیز ممکن است به علت آثار رفلکسی و نیز انسداد گیرنده‌های $\alpha_2$ پیش سیناپسی اعصاب سمپاتیک قلب، افزایش می‌یابد.

فنوکسی بنزامین به دنبال تجویز خوراکی، جذب می‌شود گرچه فراهمی زیستی آن پایین بوده و خواص فارماکوکینتیک آن نیز به خوبی شناخته نشده است. این دارو معمولاً به صورت

1- Phenoxybenzamine

**جدول ۱-۱۰ مقایسه درجه انتخابی‌بودن آنتاگونیست‌ها برای گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک.**

| دارو | تمایل گیرنده |
|---|---|
| **آنتاگونیست‌های $\alpha$** | |
| پرازوسین، ترازوسین، دوگزازوسین | $\alpha_1 >>>> \alpha_2$ |
| فنوکسی‌بنزامین | $\alpha_1 > \alpha_2$ |
| فنتول آمین | $\alpha_1 = \alpha_2$ |
| یوهیمبین، تولازولین | $\alpha_2 >> \alpha_1$ |
| **آنتاگونیست‌های مختلط** | |
| لابتولول، کارودیلول | $\beta_1 = \beta_2 \geq \alpha_1 > \alpha_2$ |
| **آنتاگونیست‌های $\beta$** | |
| متوپرولول، اسبوتولول، آلپرنولول، آتنولول، بتاکسولول، سلیپرولول، اسمولول، نبی‌ولول | $\beta_1 >>> \beta_2$ |
| پروپرانولول، کارتئولول، پنبوتولول، پیندولول، تیمولول | $\beta_1 = \beta_2$ |
| بوتوکسامین | $\beta_2 >>> \beta_1$ |

خوراکی و با دوز ۱۰mg/d آغاز شده و مقدار آن تا حصول اثر دلخواه به طور پیشرونده افزایش می‌یابد. معمولاً مقادیر کمتر از ۱۰۰mg/d، جهت انسداد کافی گیرنده‌های $\alpha$ لازم است. مصرف عمده فنوکسی بنزامین، در درمان فئوکروموسیتوم است (ادامه مطلب را ببینید).

بسیاری از عوارض جانبی فنوکسی بنزامین، از اثر آن در مسدودکردن گیرنده‌های $\alpha$ ناشی می‌شود، به گونه‌ای که مهم‌ترین آنها عبارتند از: افت فشارخون ارتوستاتیک و تاکی‌کاردی. همچنین گرفتگی بینی و مهار انزال نیز رخ می‌دهند. از آنجایی که فنوکسی بنزامین وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شود، ممکن است، آثار غیر اختصاصی‌تری چون خستگی، خواب‌آلودگی و تهوع را نیز ایجاد نماید. به دلیل این که فنوکسی‌بنزامین یک عامل آلکیلان است، ممکن است عوارض جانبی دیگری نیز داشته باشد که تاکنون شناخته نشده‌اند.

**فنتول‌آمین**[1] یک آنتاگونیست رقابتی قدرتمند گیرنده‌های $\alpha_1$ و $\alpha_2$ می‌باشد (جدول ۱-۱۰). فنتول آمین از طریق انسداد گیرنده‌های $\alpha_1$ و احتمالاً $\alpha_2$ عضلات صاف عروقی سبب کاهش مقاومت محیطی می‌گردد. اثرات این دارو بر تحریک قلب، ناشی از اثر مهارکنندگی آن بر گیرنده‌های پیش‌سیناپسی $\alpha_2$ (منجر به افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین از نواحی انتهای اعصاب سمپاتیک می‌شود) و فعال‌شدن سمپاتیکی با واسطه مکانیسم‌های بارورفلکسی می‌باشد. همچنین فنتول‌آمین آثار مهاری خفیفی در سطح گیرنده‌های سروتونین و آثار آگونیستی در سطح گیرنده‌های موسکارینی و گیرنده‌های هیستامینی $H_1$ و $H_2$، از جمله عوارض جانبی عمده فنتولامین، اثرات آن بر تحریک قلب می‌باشد که باعث تاکی‌کاردی، آریتمی و ایسکمی میوکارد می‌شود. فنتولامین در درمان فئوکروموسیتوما کاربرد دارد. علاوه بر این گاهی از این دارو جهت خنثی کردن اثرات بی‌حس کننده‌های موضعی در بافت نرم استفاده می‌شود. بی‌حس کننده‌های موضعی اغلب به منظور کند کردن حذف داروهای با منقبض کننده‌های عروق مصرف می‌شوند. فنتول‌آمین موضعی پس از پایان پروسه درمانی امکان معکوس کردن اثر بی‌حس کننده‌ها را فراهم می‌کند. متأسفانه فرمولاسیون‌های خوراکی و وریدی فنتولامین دیگر در ایالات متحده عرضه نمی‌شود.

**پرازوسین**[2] یک پیپرازینیل کوئینازولین مؤثر در درمان فشارخون (فصل ۱۱ را نیز ببینید) بالا می‌باشد. این دارو جهت گیرنده‌های $\alpha_1$ بسیار انتخابی است، اما قدرت آن در سطح گیرنده‌های $\alpha_2$ به طور تیپیک ۱۰۰۰ برابر کمتر است. این مطلب می‌تواند تا حدودی عدم رخداد نسبی تاکی‌کاردی با مصرف این دارو، در مقایسه با فنتول آمین و فنوکسی‌بنزامین را توجیه نماید. پرازوسین به علت انسداد گیرنده‌های $\alpha_1$ منجر به شل‌شدن عضلات صاف شریان‌ها و وریدها و نیز بافت پروستات می‌گردد. پرازوسین به طور گسترده در انسان متابولیزه می‌شود. به دلیل تخریب متابولیسمی این دارو در کبد، تنها حدود ۵۰٪ از آن پس از تجویز خوراکی در دسترس قرار می‌گیرد. نیمه عمر پرازوسین به طور طبیعی حدود ۳ ساعت است.

**ترازوسین** (Terazosin) دیگر آنتاگونیست برگشت‌پذیر انتخابی گیرنده‌های $\alpha_1$ است که در فشارخون بالا (فصل ۱۱ را ببینید) مؤثر می‌باشد. همچنین این دارو جهت استفاده در مردانی که به علت هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات (BPH) علائم احتباس ادراری از خود نشان می‌دهند، نیز تأیید شده است. ترازوسین فراهمی زیستی بالایی دارد اما به طور گسترده در کبد متابولیزه می‌شود و تنها بخش کوچکی از آن به صورت دست نخورده در ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر ترازوسین ۱۲-۹ ساعت است.

**دوگزازوسین**[3] در درمان فشارخون بالا و BPH کارآیی دارد. این دارو در مقایسه با پرازوسین و ترازوسین نیمه عمر طولانی‌تری (در حدود ۲۲ ساعت) دارد. فراهمی زیستی آن متوسط بوده و به طور گسترده متابولیزه می‌شود، به گونه‌ای که

1- Phentolamine
2- Prazosin
3- Doxazosin

بخش بسیار اندکی از داروی والد در ادرار یا مدفوع دفع می‌گردد. دوگزازوسین متابولیت‌های فعالی دارد که احتمالاً سهم آنها در آثار دارو کم می‌باشد.

**تامسولوسین**[1] یک آنتاگونیست رقابتی $\alpha_1$ است که ساختار آن کاملاً متفاوت از اغلب مسدودکننده‌های گیرنده $\alpha_1$ می‌باشد. فراهمی زیستی این دارو بالا و نیمه عمر آن ۱۵-۹ ساعت است. تامسولوسین برای گیرنده‌های $\alpha_{1A}$ و $\alpha_{1D}$ نسبت به $\alpha_{1B}$ میل ترکیبی بالاتری دارد. شواهد حاکی از آن است که تامسولوسین در مقایسه با سایر آنتاگونیست‌های انتخابی $\alpha_1$، قدرت نسبتاً بیشتری در مهار انقباض عضلات صاف پروستات در مقابل عضلات صاف عروقی دارد. کارآیی تامسولوسین در BPH بیانگر آن است که احتمالاً زیر گروه $\alpha_{1A}$ مهم‌ترین زیر گروه $\alpha$ در انقباض عضلات صاف پروستات می‌باشد. به علاوه تامسولوسین در مقایسه با سایر آنتاگونیست‌ها، اثر کمتری بر فشارخون ایستاده در بیماران دارد. با این وجود، در مصرف هر گونه آنتاگونیست $\alpha$ در بیماران واجد عملکرد ضعیف سیستم عصبی سمپاتیک باید احتیاط نمود. مطالعه اپیدمیولوژیکی که اخیراً انجام شد افت فشارخون وضعیتی را پس از درمان نشان داد. اخیراً نشان داده شده است که یک خطر جدی در مصرف تامسولوسین خوراکی در افرادی که تحت جراحی آب مروارید قرار گرفته‌اند وجود دارد در این بیماران خطر افزایش سندرم عنبیه سست (IFIS) وجود دارد (http://www/bmj.com/content/347,bmj.f6320 را ببینید) که با تموج عنبیه شل، تمایل برای پرولاپس عنبیه و انقباض مردمک پیشرونده در حین جراحی مشخص می‌شود. این اثرات خطر جراحی آب مروارید را افزایش داده و در صورت مصرف بیمار از این عوامل، عوارض آن ممکن است به بیش از ۱۴ روز نیز به طول بیانجامد.

## سایر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفا ـ آدرنرژیک

**آلفوزوسین**[2] یک مشتق کوئینازولینی انتخابی برای گیرنده‌های $\alpha_1$ است که جهت استفاده در BPH تأیید شده است. فراهمی زیستی این دارو حدود ۶۰٪ بوده و به طور گسترده متابولیزه می‌شود. نیمه عمر حذف آن نیز حدود ۵ ساعت است. این دارو ممکن است در افراد مستعد سبب افزایش فاصله QT شو. **سیلودوسین** (Silodosin) اثرات تامسولوسین در مهار گیرنده‌های $\alpha_{1A}$ را افزایش داده که در درمان BpH به کار می‌رود. **ایندورامین**[3] یک آنتاگونیست انتخابی $\alpha_1$ دیگر است که به عنوان یک داروی ضد فشارخون نیز کارآیی دارد. این دارو در ایالات متحده در دسترس نیست. **اوراپیدیل**[4] یک آنتاگونیست $\alpha_1$ (اثر عمده آن) است که در سطح گیرنده‌های $\alpha_2$ و $5\text{-}HT_{1A}$ یک آگونیست ضعیف و در سطح گیرنده‌های $\beta_1$ نیز یک آنتاگونیست ضعیف می‌باشد. این دارو در اروپا به عنوان یک داروی ضد فشارخون بالا و نیز در هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات مورد استفاده قرار می‌گیرد. **لابتالول**[5] و **کاروديلول**[6]، هم اثرات آنتاگونیستی انتخابی $\alpha_1$ و هم $\beta$ دارد. این دارو در ادامه مطلب مورد بحث قرار می‌گیرد. داروهای نورولپتیک[7] مانند **کلرپرومازین** و **هالوپریدول** آنتاگونیست‌های قدرتمند گیرنده دوپامین هستند، اما در سطح گیرنده‌های $\alpha$ نیز اعمال آنتاگونیستی دارند. اثر آنتاگونیستی آنها بر گیرنده $\alpha$ احتمالاً مسئول ایجاد برخی از عوارض جانبی دارو به خصوص افت فشارخون می‌باشند. ترازودون همچون داروهای ضدافسردگی قابلیت مسدود کردن گیرنده‌های $\alpha_1$ را دارا می‌باشد. مشتقات ارگوت نظیر **ارگوتامین** و **دی‌هیدروارگوتامین** سبب مسدود کردن برگشت‌پذیر گیرنده $\alpha_1$ می‌شود.

**یوهیمبین**[8] (یک آلکالوئید ایندول) ، آنتاگونیست انتخابی $\alpha_2$ می‌باشد. از آنجایی که از طریق مهار گیرنده پیش‌سیناپسی $\alpha_2$ هم در دستگاه عصبی مرکزی و هم محیطی لذا باعث افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین می‌شود، این پدیده سبب افزایش فعالیت سمپاتیکی مرکزی و همچنین افزایش رها سازی نوراپی‌نفرین در محیط می‌شود به همین دلیل در درمان کاهش فشارخون ارتوستاتیک کاربرد دارد. در ابتدا به طور گسترده جهت درمان اختلالات نعوظ در مردان مورد تجویز قرار می‌گرفت که به تدریج مهارکننده‌های ۵- فسفودی‌استراز همچون سیلدنافیل[9] جای آن را گرفتند (فصل ۱۲). با مصرف یوهیمبین در بیمارانی که داروهای مسدود کننده ناقل نوراپی‌نفرین دریافت کرده‌اند فشارخون افزایش می‌یابد. یوهیمبین اثرات ضد فشارخونی ناشی از $\alpha_2$ آدرنوسپتورها را کاهش می‌دهد. در دامپزشکی از این دارو جهت معکوس کردن اثرات زایلازین استفاده می‌شود. زایلازین در دامپزشکی جهت آرام کردن حیوان پیش از جراحی مصرف می‌شود. اگر چه که یوهیمبین تنها به دلایل اقتصادی از بازار آمریکا جمع‌آوری شده اما به صورت مکمل‌های غذائی موجود می‌باشد.

1- Tamsulosin
2- Alfuzosin
3- Indoramine
4- Urapidil
5- Labetalol
6- carvedilol
7- Neuroleptic
8- Yohimibine
9- Sildenafil

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مسدودکننده گیرنده‌های آلفا

### فئوکروموسیتوم (Pheochromocytoma)

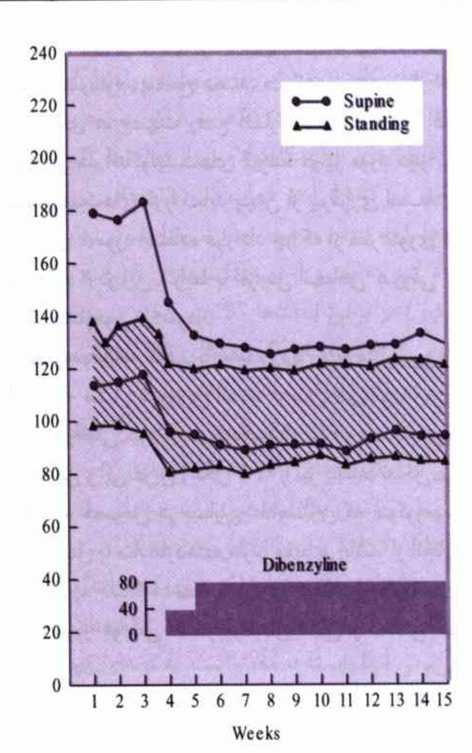
فئوکروموسیتوما، تومور بخش مدولای غده آدرنال یا سلول‌های گانگلیونی سمپاتیک می‌باشد. سلول‌های توموری در رهاسازی کاته‌کولامین‌ها به ویژه نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین نقش دارند. بیماری که در مطالعه موردی ابتدای فصل معرفی گردید، دچار فئوکروموسیتومای آدرنال چپ می‌باشد. سطح پلاسمایی و ادراری نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و سایر متابولیت‌ها، نورمتانفرین و متانفرین نیز در وی بالا می‌باشد.

تشخیص فئوکروموسیتوما بر پایه سطوح افزایش یافته کاته‌کولامین‌ها، متانفرین و نوراپی‌نفرین در پلاسما و ادرار، تأیید می‌گردد (فصل ۶ را ببینید). پس از تشخیص بیوشیمیایی، تکنیک‌هایی چون CT اسکن، MRI و اسکن با رادیومارکرهایی چون $I^{131}$ ـ متایدوبنزیل گوانیدین (MIBG)، یک پیش‌ساز ناقل نوراپی‌نفرین که توسط سلول‌های توموری جذب می‌شود، جهت تعیین مکان تومور به کار گرفته می‌شود و لذا جهت تعیین دقیق مکان تومور فئوکروموسیتوما مؤثر است.

عمده‌ترین کاربرد بالینی فنوکسی‌بنزامین، درمان فئوکروموسیتوما می‌باشد. بیماران دچار علایم ناشی از افزایش بیش از حد کاته‌کولامین‌ها از جمله افزایش فشارخون گهگاهی یا مداوم، سردرد، احساس ضربان قلب و تعریق می‌باشند.

رهاسازی کاته‌کولامین‌های ذخیره شده در فئوکروسیتوما، طی فشارهای فیزیکی، تحریکات شیمیایی و یا خود به خود روی می‌دهد. در صورتی که این وضعیت و افزایش فشارخون ناشی از آن طی دستکاری‌های جراحی روی دهد، با به کارگیری مهارکننده‌های رسپتور $\alpha$ یا گشادکننده‌هایی نظیر نیتروپروساید قابل درمان می‌باشد. البته تجویز نیتروپروساید ارجح می‌باشد چرا که هم طول اثر آن کوتاهتر است و هم با سهولت بیشتری می‌توان دوز آن را تنظیم نمود.

آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha$ در کنترل پیش از عمل جراحی مبتلایان به فئوکروموسیتوم بسیار مفیدند (شکل ۴-۱۰). تجویز فنوکسی‌بنزامین در دوره بیش از عمل به کنترل فشارخون بالا کمک نموده و تغییرات مزمن حاصل از ترشح بیش از حد کاتکولامین‌ها مانند کاهش حجم پلاسما را در صورت وجود برطرف می‌نماید. به علاوه، عمل جراحی بیمار نیز ممکن است ساده‌تر شود. فنوکسی بنزامین خوراکی با ۱۰mg/d آغاز شده و در فاصله چند روز افزایش می‌یابد تا این که فشارخون کنترل گردد.




**شکل ۴-۱۰.** آثار فنوکسی‌بنزامین (دیبن‌زیلین) بر فشارخون در یک بیمار مبتلا به فئوکروموسیتوم، همان گونه که در نوار تیره‌تر نشان داده شده است، تجویز دارو از هفته چهارم آغاز شده است. فشارهای سیستولی و دیاستولی در حالت درازکش با دایره و در حالت ایستاده با مثلث و ناحیه هاشور خورده بین آنها مشخص شده است. توجه داشته باشید که این داروی مسدودکننده $\alpha$ فشارخون را به طور واضح کاهش داده است. کاهش افت فشارخون وضعیتی که قبل از درمان بارز بوده است احتمالاً به علت طبیعی‌شدن حجم خون می‌باشد. حجم خون متغیری است که گاهی در مبتلایان به فشارخون بالای طول کشیده ناشی از فئوکروموسیتوم به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد.

بعضی پزشکان فنوکسی بنزامین را به مدت ۳-۱ هفته قبل از عمل جراحی تجویز می‌کنند. دیگر جراحان ترجیح می‌دهند بدون درمان قبلی با فنوکسی بنزامین بیماران را عمل نموده و از تکنیک‌های بیهوشی مدرن جهت کنترل فشارخون و ضربان قلب بهره گیرند. فنوکسی بنزامین، می‌تواند در درمان مزمن فئوکروموسیتوم غیرقابل عمل یا متاستاز دهنده بسیار مفید باشد. گرچه تجربه کمتری در مورد داروهای جایگزین وجود دارد اما فشارخون بالا در مبتلایان به فئوکروموسیتوم ممکن است به

آنتاگونیست‌های برگشت‌پذیر انتخابی $\alpha_1$ یا آنتاگونست‌های کانال کلسیم مرسوم، پاسخ دهند. ممکن است پس از انسداد گیرنده‌های $\alpha$، جهت رفع آثار قلبی حاصل از افزایش کاتکولامین‌ها، آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ نیز مورد نیاز باشند. آنتاگونیست‌های $\beta$ را نباید پیش از برقراری انسداد مؤثر گیرنده‌های $\alpha$ مورد استفاده قرار داد چرا که از نظر تئوری انسداد گیرنده‌های $\beta$ در این شرایط با افزایش انقباض عروقی سبب بالارفتن فشارخون می‌شود.

فئوکروموسیتوم گاهی با **متیروزوین** ($\alpha$- متیل‌تیروزین) که آنالوگ $\alpha$- متیل تیروزین است، درمان می‌شود. این دارو، مهارکننده رقابتی تیروزین هیدروکسیلاز بوده و با سنتز دوپامین، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین (شکل ۵-۶ را نیز ببینید) تداخل می‌کند. تیروزین به خصوص در بیماران علامتداری که فئوکروموسیتوم غیرقابل عمل با متاستازدهنده دارند مفید می‌باشد. از آنجایی که متی‌روزین به دستگاه اعصاب مرکزی دسترسی دارد، می‌تواند منجر به بروز عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از کاهش سطوح دوپامین گردد.

## اورژانس‌های فشارخون بالا

داروهای آنتاگونیست گیرنده $\alpha$ آدرنرژیک در کنترل اورژانس‌های فشارخون بالا، کاربرد محدودی دارند اما لابتالول در این شرایط مورد استفاده قرار گرفته است (فصل ۱۱ را نیز ببینید). از نظر تئوری، آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha$ آدرنرژیک زمانی سودمندترند که افزایش فشارخون ناشی از غلظت بیش از حد آگونیست‌های $\alpha$ در گردش باشد شرایطی چون فئوکروموسیتوم، مصرف بیش از حد داروهای مقلد سمپاتیک یا قطع کلونیدین. با این وجود، عموماً سایر داروها ترجیح داده می‌شوند، زیرا تجربه زیادی مورد نیاز است تا بتوان از آنتاگونیست‌های $\alpha$- آدرنوسپتور در این شرایط به صورت بی‌خطر استفاده نمود.

## فشارخون بالای مزمن

اعضاء خانواده پرازوسین از آنتاگونیست‌های انتخابی $\alpha_1$، داروهای کارآمدی در درمان فشارخون بالای سیستمیک خفیف تا متوسط هستند (فصل ۱۱ را نیز ببینید). این داروها، عمدتاً به خوبی تحمل می‌شوند، ولی به عنوان درمان تک‌دارویی جهت افزایش فشارخون توصیه نمی‌شوند، چرا که سایر داروهای ضد فشارخون در پیشگیری از نارسایی قلبی، بسیار مؤثرتر می‌باشند. عارضه جانبی عمده آنها افت فشارخون وضعیتی است که ممکن است در دفعات اول مصرف دارو شدید باشد اما در غیر این صورت، ناشایع است. آنتاگونیست‌های غیرانتخابی $\alpha$ در فشارخون بالای سیستمیک اولیه مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. پرازوسین و داروهای مربوطه نیز ممکن است با احساس گیجی همراه باشند. تغییرات ارتوستاتیک فشارخون باید به صورت روتین در تمام بیماران فشارخونی تحت درمان، بررسی شود.

مشخص شده است که استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha$ آدرنرژیک مانند پرازوسین با عدم تغییر لیپیدهای پلاسما و یا افزایش غلظت لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا (HDL) (که می‌تواند یک تغییر مطلوب باشد) همراهی دارد. مکانیسم این اثر ناشناخته است.

## بیماری عروق محیطی

داروهای مهارکننده گیرنده $\alpha$ در درمان اختلالات انسدادی عروق محیطی که با محدودشدن جریان خون ناشی از تغییرات مورفولوژیک عروق همراه می‌باشند، چندان مؤثر به نظر نمی‌رسند. گاهی مبتلایان به پدیده رینود و سایر وضعیت‌هایی که با وازواسپاسم برگشت‌پذیر بیش از حد در عروق محیطی همراهند، از فنتول آمین، پرازوسین یا فنوکسی بنزامین سود می‌برند، گرچه ممکن است در بسیاری از بیماران مسدودکننده‌های کانال کلسیم ترجیح داده شوند.

## انسداد ادراری

هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات در بین مردان مسن شایع است. درمان‌های جراحی متعددی در رفع علائم ادراری BPH مؤثرند، با این وجود، دارودرمانی در بسیاری از بیماران مؤثر است. مکانیسم عمل داروها در بهبود جریان ادراری، رفع نسبی انقباض عضلات صاف در پروستات بزرگ شده و قاعده مثانه است. پیشنهاد شده است که برخی از آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha_1$ ممکن است اثرات دیگری بر سلول‌های پروستات داشته باشند که به بهبود علائم کمک می‌کنند.

پرازوسین، دوگزازوسین، و ترازوسین در مبتلایان به BPH کارآیی دارند. این داروها به خصوص در بیمارانی که همزمان فشارخون بالا نیز دارند مفید می‌باشند. توجه بسیاری به این که کدام زیر گروه از گیرنده‌های $\alpha_1$ در انقباض عضلات صاف پروستات مهم‌تر است معطوف شده است. آنتاگونیست‌های انتخابی زیر گروه $\alpha_{1A}$ ممکن است در عین بی‌خطربودن به بهبود کارآیی این بیماری نیز بیانجامند. همان‌گونه که اشاره شد، تامسولوسین نیز در BPH کارایی داشته و در مقادیر پایین، تأثیر آن بر فشارخون (درصورت اعمال اثر) اندک است. این دارو ممکن

است در بیمارانی که افت فشارخون وضعیتی را تجربه کرده‌اند، با احتیاط مصرف شده و یا در افرادی که تحت جراحی چشم قرار دارند مصرف نشود.

## اختلال عملکرد نعوظی

سیلدنافیل و سایر مهارکننده‌های فسفودی‌استراز داروهای انتخابی در درمان اختلالات نعوظی هستند (فصل ۱۲ را ببینید). سایر روش‌های مؤثر که امروز کنار گذاشته شده است شامل ترکیب فنتول آمین به علاوه یک شل‌کننده عضلانی غیراختصاصی نظیر پاپاورین است که وقتی مستقیماً در آلت تناسلی تزریق شود سبب بروز نعوظ در مردان مبتلا به اختلال عملکرد جنسی می‌شود. اما تجویز طولانی‌مدت آنها ممکن است سبب واکنش‌های فیبروتیک شود و تجویز سیستمیک آنها سبب افت فشارخون وضعیتی می‌شود. در درمان پریاپیسم نیز از آگونیست $\alpha$- آدرنوسپتور نظیر فنیل‌افرین استفاده می‌شوند. درمان‌های جایگزین برای اختلالات نعوظی شامل مصرف پروستاگلاندین‌ها و آپومورفین می‌باشد (فصل ۱۸ را ببینید).

## کاربردهای آنتاگونیست آلفا-۲

آنتاگونیست‌های $\alpha_2$ سودمندی بالینی نسبتاً اندکی دارند. این داروها همچنین فواید بسیار کمی در اختلالات نعوظی در مردان دارند. توجه فروانی به ایجاد آنتاگونیست‌های بسیار انتخابی جهت درمان دیابت نوع ۲ (گیرنده‌های $\alpha_2$ ترشح انسولین را مهار می‌کنند) و درمان افسردگی در روان‌پزشکی معطوف شده است. به نظر می‌رسد که شناسایی بهتر زیر گروه‌های متعدد گیرنده‌های $\alpha_2$ منجر به ایجاد داروهای جدید انتخابی که از نظر بالینی مفید باشند، خواهد انجامید.

# ■ فارماکولوژی پایه داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های بتا

ویژگی مشترک آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ آنتاگونیزه‌کردن آثار کاتکولامین‌ها در سطح گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک است. داروهای مسدود کننده بتا، گیرنده‌های $\beta$ را اشغال کرده و به صورت رقابتی اشغال آن‌ها توسط کاتکولامین‌ها و سایر آگونیست‌های $\beta$ را کاهش می‌دهند. اکثر داروهای مسدودکنندهٔ $\beta$ که استفاده بالینی دارند، آنتاگونیست‌های خالص هستند بدین معنی که اشغال گیرنده‌های $\beta$ توسط این داروها، آنها را فعال نمی‌کند. با این وجود، برخی آگونیست‌های نسبی هستند؛ یعنی سبب فعال‌شدن نسبی این گیرنده‌ها می‌شوند اما اثر آن‌ها در فعال‌کردن گیرنده‌ها کمتر از آگونیست‌های کاملی چون اپی‌نفرین و ایزوپروترنول است. همان گونه که در فصل ۲ شرح داده شده است، آگونیست‌های نسبی، در حضور غلظت‌های بالای کاتکولامین، از فعال‌شدن گیرنده‌های $\beta$ ممانعت می‌کنند اما در غیاب آگونیست‌های درون‌زاد، این گیرنده‌ها را به میزان متوسط فعال می‌نمایند. در نهایت، شواهد حاکی از آنند که بعضی از مسدودکننده‌های $\beta$ (مانند بتاکسولول، متوپرولول) در برخی بافت‌ها آگونیست‌های معکوس هستند (داروهایی که فعالیت ذاتی گیرنده‌های $\beta$ را کاهش می‌دهند). اهمیت بالینی این ویژگی مشخص نشده است.

داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ میل ترکیبی نسبی متفاوتی برای گیرنده‌های $\beta_1$ و $\beta_2$ دارند (جدول ۱-۱۰). برخی از آنها میل ترکیبی بالاتری برای گیرنده‌های $\beta_1$ نسبت به گیرنده‌های $\beta_2$ دارند و این انتخابی‌بودن ممکن است آثار بالینی مهمی در پی داشته باشد. از آنجا که هیچ یک از آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ موجود، کاملاً برای گیرنده‌های $\beta_1$ اختصاصی نیستند، انتخابی‌بودن آنها وابسته به مقدار است. به گونه‌ای که این ویژگی در غلظت‌های بالاتر دارو از بین می‌رود. سایر تفاوت‌های عمده آنتاگونیست‌های $\beta$ مربوط به خواص فارماکوکینتیکی و آثار بی‌حس‌کنندگی موضعی و تثبیت‌کننده غشایی آن‌ها است.

ساختار شیمیایی اغلب داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های $\beta$ (شکل ۵-۱۰) تا حدودی مشابه ایزوپروترنول (شکل ۴-۹ را ببینید) است.

## خواص فارماکوکینتیک آنتاگونیست‌های گیرنده بتا

### A. جذب

اکثر داروهای این دسته پس از تجویز خوراکی، به خوبی جذب شده و حداکثر غلظت آنها ۳-۱ ساعت پس از مصرف حاصل می‌شود. فرآورده‌های پیوسته رهش پروپرانولول و متوپرولول نیز در دسترسند.

### B. فراهمی زیستی

پروپرانولول تحت متابولیسم کبدی (اثر گذر اول) گسترده قرار گرفته و فراهمی زیستی آن نسبتاً پایین است (جدول ۲-۱۰). با افزایش مقدار دارو، نسبتی از دارو که به گردش سیستمیک می‌رسد، افزایش می‌یابد که این امر حاکی از اشباع مکانیسم‌های متابولیسمی کبد است. نتیجه عمده فراهمی زیستی پایین پروپرانولول این است که تجویز خوراکی آن در مقایسه با تزریق وریدی همان مقدار دارو، غلظت دارویی بسیار پایین‌تری را

Propranolol

Metoprolol

Pindolol

Timolol

Labetalol

Atenolol

Nebivolol

**شکل ۵-۱۰.** ساختار برخی از آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ .

ایجاد می‌نماید. از آنجا که اثر گذر اول در افراد مختلف متفاوت است، تنوع بسیاری در غلظت‌های پلاسمایی پروپرانولول خوراکی مشاهده می‌شود. به دلیل مذکور، فراهمی زیستی اکثر آنتاگونیست‌های $\beta$ به استثنای بتاکسولول[1]، پنبوتولول[2]، پیندولول[3] و سوتالول[4] به درجات مختلفی محدود می‌گردد.

**C. توزیع و کلیرانس**

آنتاگونیست‌های $\beta$ به سرعت توزیع شده و حجم‌های توزیع بالایی دارند. پروپرانولول و پنبوتولول کاملاً چربی دوست هستند و به راحتی از سد خونی ـ مغزی عبور می‌کنند (جدول ۲-۱۰). اغلب آنتاگونیست‌های $\beta$ نیمه عمری در حدود ۱۰-۳ ساعت دارند. اسمولول[5] یک استثنا است که به سرعت هیدرولیز شده و نیمه عمر آن حدوداً ۱۰ دقیقه است. پروپرانولول و متوپرولول[6] به طور گسترده در کبد متابولیزه می‌شوند به گونه‌ای که مقدار اندکی از دارو به صورت دست نخورده در ادرار دفع می‌شود. سیتوکروم P450 ژنوتیپ 2D6 (CYP2D6) تعیین‌کننده عمده

1- Betaxolol
2- Penbutolol
3- Pindolol
4- Sotalol
5- Esmolol
6- Metoprolol

جدول ۲-۱۰ اثرات انتخابی نسبی آنتاگونیست‌های گیرنده آدرنرژیک

| | انتخابی‌بودن | فعالیت آگونیستی نسبی | فعالیت بی‌حس‌کنندگی موضعی | حلالیت در چربی | نیمه عمر حذف | فراهمی زیستی تقریبی |
|---|---|---|---|---|---|---|
| اسبوتولول | $\beta_1$ | بله | بله | کم | ۳-۴ ساعت | ۵۰ |
| آتنولول | $\beta_1$ | خیر | خیر | کم | ۶-۹ ساعت | ۴۰ |
| بتاکسولول | $\beta_1$ | خیر | اندکی | کم | ۱۴-۲۲ ساعت | ۹۰ |
| بیسوپرولول | $\beta_1$ | خیر | خیر | کم | ۹-۱۲ ساعت | ۸۰ |
| کارتئولول | — | بله | خیر | کم | ۶ ساعت | ۸۵ |
| کارودیلول[1] | — | خیر | خیر | متوسط | ۷-۱۰ ساعت | ۲۵-۳۵ |
| سلیپرولول | $\beta_1$ | بله | خیر | کم | ۴-۵ ساعت | ۷۰ |
| اسمولول | $\beta_1$ | خیر | خیر | کم | ۱۰ دقیقه | ۰ |
| لابتالول[1] | — | بله | بله | کم | ۵ ساعت | ۳۰ |
| متوپرولول | $\beta_1$ | خیر | بله | متوسط | ۳-۴ ساعت | ۵۰ |
| نادولول | — | خیر | خیر | کم | ۱۴-۲۴ ساعت | ۳۳ |
| نبی‌ولول | $\beta_1$ | ؟[2] | خیر | کم | ۱۱-۳۰ ساعت | ۱۲-۹۶ |
| پن‌بوتولول | — | بله | خیر | زیاد | ۵ ساعت | >۹۰ |
| پیندولول | — | بله | بله | متوسط | ۳-۴ ساعت | ۹۰ |
| پروپرانولول | — | خیر | بله | زیاد | ۳/۵-۶ ساعت | ۳۰[3] |
| سوتالول | — | خیر | خیر | کم | ۱۲ساعت | ۹۰ |
| تیمولول | — | خیر | خیر | متوسط | ۴-۵ساعت | ۵۰ |

۱. کارودیلول و لابتالول گیرنده‌های $\alpha_1$ آدرنرژیک را نیز مسدود می‌کنند.

۲. آگونیست $\beta_3$

۳. فراهمی‌زیستی وابسته به دوز می‌باشد.

تفاوت بین کلیرانس پلاسمایی متوپرولول در افراد مختلف است (فصل ۴ و ۵ را ببینید). متابولیزه‌کننده‌های ضعیف نسبت به متابولیزه‌کننده‌های گسترده، به‌دنبال تجویز متوپرولول، ۱۰-۳ برابر غلظت پلاسمایی بالاتری ایجاد می‌کنند. آتنولول[1]، سلیپرولول[2] و پیندولول کمتر متابولیزه می‌شوند. نادولول بدون تغییر در ادرار دفع می‌گردد. این دارو در میان آنتاگونیست‌های $\beta$ موجود، طولانی‌ترین نیمه‌عمر (تا ۲۴ ساعت) را داراست. نیمه عمر نادولول[3] در نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد. حذف داروهایی چون پروپرانولول ممکن است در بیماری کبدی، قطع جریان خون کبدی یا مهار آنزیم‌های کبدی به طول بیانجامد. باید توجه داشت که آثار فارماکودینامیک این داروها طولانی‌تر از زمانی است که از اطلاعات مربوط به نیمه‌عمر آن‌ها پیش‌بینی می‌گردد.

## فارماکودینامیک داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های بتا

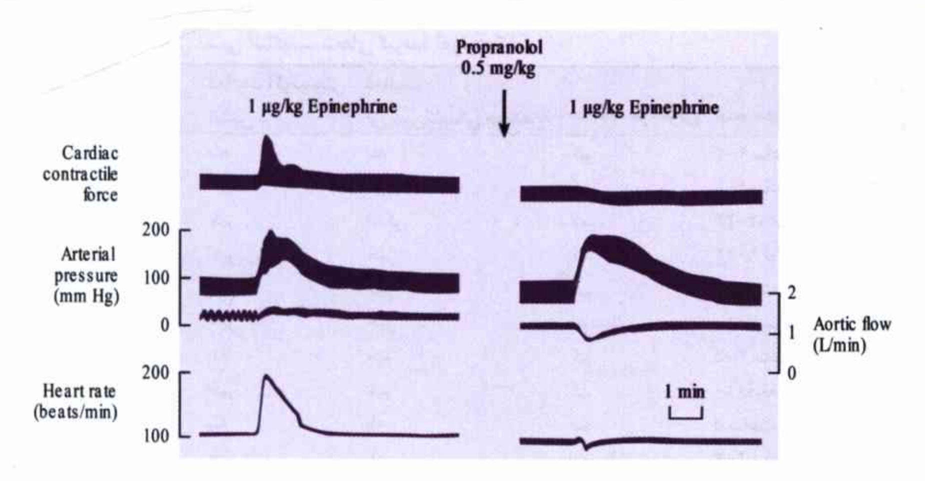
اغلب آثار این داروها به علت اشغال و انسداد گیرنده‌های $\beta$ است. با این وجود، برخی از اعمال آنها ممکن است ناشی از آثار دیگری چون فعالیت آگونیستی نسبی در سطح گیرنده‌های $\beta$ و عمل بی‌حس‌کنندگی موضعی باشد که در مسدودکننده‌های $\beta$ مختلف، متفاوتند (جدول ۲-۱۰).

### A. اثر بر دستگاه قلبی ـ عروقی

داروهای مسدودکننده بتا به صورت مزمن فشارخون را در مبتلایان به فشارخون بالا پایین می‌آورند (فصل ۱۱ را ببینید). مکانیسم‌های دخیل در این اثر کاملاً شناخته نشده‌اند اما احتمالاً سرکوب سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و برخی آثار اعمال شده بر سیستم عصبی مرکزی در این پدیده نقش داشته باشد. این داروها معمولاً سبب افت فشارخون در افراد سالم با فشارخون طبیعی نمی‌شود.

آنتاگونیست‌های گیرنده بتا آثار برجسته‌ای بر قلب داشته (شکل ۶-۱۰) و در درمان آنژین (فصل ۱۲ را ببینید) و نارسایی قلبی (فصل ۱۳ را ببینید) بسیار ارزشمندند. به دنبال انفارکتوس

1- Atenolol
2- Celiprolol
3- Nadolol




**شکل ۶-۱۰.** اثر تزریق اپی‌نفرین قبل و بعد از تجویز پروپرانولول در یک سگ بی‌هوش شده. در حضور یک داروی مسدودکننده گیرنده‌های بتا، اپی‌نفرین قدرت انقباض (که توسط دستگاه متصل به جدار بطنی اندازه‌گیری می‌شود) را تقویت نکرده و ضربان قلب را نیز افزایش نمی‌دهد. فشارخون همچنان با تزریق اپی‌نفرین بالا می‌رود زیرا تنگی عروقی مسدود نشده است.

میوکارد (فصل ۱۴ را ببینید)، آثار منفی اینوتروپیک و کرونوتروپیک این داروها با توجه به نقش گیرنده‌های آدرنرژیک در تنظیم این عملکردها قابل پیش‌بینی است. کندشدن هدایت دهلیزی ـ بطنی همراه با افزایش فواصل PR، نتیجه انسداد گیرنده‌های آدرنرژیک در گره دهلیزی ـ بطنی است. انسداد گیرنده‌های $\beta$ در دستگاه عروقی با اتساع عروقی با واسطه گیرنده‌های $\beta_2$ مقابله می‌کند. این اثر ممکن است در ابتدا به افزایش مقاومت محیطی به واسطه گیرنده‌های $\alpha$ بیانجامد زیرا سیستم عصبی سمپاتیک در پاسخ به افت فشارخون ناشی از کاهش برون‌ده قلبی، فعال می‌گردد. داروهای غیرانتخابی مسدودکننده $\beta$ آزادشدن رنین در نتیجهٔ فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک را مهار می‌کنند.

به طور کلی، گرچه آثار حاد این داروها ممکن است شامل افزایش مقاومت محیطی باشد اما تجویز مزمن دارو سبب افت مقاومت محیطی در مبتلایان به فشارخون بالا می‌شود.

### B. اثرات بر دستگاه تنفسی

انسداد گیرنده‌های $\beta_2$ در عضلات صاف برونش‌ها ممکن است به خصوص در مبتلایان به آسم به افزایش مقاومت راههای هوایی بیانجامد. در صورتی که انسداد گیرنده‌های $\beta_1$ در قلب مدنظر بوده و انسداد گیرنده‌های $\beta_2$ مطلوب نباشد، آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta_1$ مانند متوپرولول و آتنولول ممکن است مزایایی بر آنتاگونیست‌های غیرانتخابی $\beta$ داشته باشند. درحالی که مسدودکردن گیرنده $\beta_1$ در قلب مطلوب و مسدود کردن گیرنده $\beta_2$ نامطلوب است. با این وجود، هیچ یک از آنتاگونیست‌های $\beta_1$ موجود به اندازه کافی اختصاصی نیستند که به طور کامل از تداخل با گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک اجتناب کنند. در نتیجه، این داروها نباید عموماً در مبتلایان به آسم مورد استفاده قرار گیرند. از طرف دیگر، بسیاری از مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه (COPD) ممکن است این داروها (مسدودکننده‌های انتخابی $\beta_1$) را به خوبی تحمل کرده و مزایای آنها (به عنوان مثال در مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلبی همزمان)، بر خطرات احتمالی، غلبه نماید.

### C. اثرات چشمی

داروهای مسدودکننده $\beta$ فشار داخل چشمی را به ویژه در گلوکوم کاهش می‌دهند. مکانیسمی که معمولاً گزارش می‌شود، کاهش تولید مایع زلالیه است (قسمت فارماکولوژی بالینی و کادر درمان گلوکوم را ببینید).

### D. اثرات متابولیسمی و درون‌ریز

آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ مانند پروپرانولول از تحریک لیپولیز به واسطه سیستم عصبی سمپاتیک، ممانعت می‌کنند. اثر آن‌ها بر متابولیسم کربوهیدرات‌ها کمتر مشخص شده است اما در کبد

انسان با انسداد گیرنده‌های $\beta_2$ گلیکوژنولیز حداقل تا حدودی مهار می‌گردد. گلوکاگون هورمون اصلی جهت مقابله با هیپوگلیسمی است و مشخص نشده که آنتاگونیست‌های $\beta$ تا چه حد بهبود هیپوگلیسمی را مختل می‌کنند، اما این داروها در مبتلایان به دیابت وابسته به انسولین باید با احتیاط مصرف شوند. این مطلب ممکن است به ویژه در بیماران دیابتی با ذخایر گلوکاگون ناکافی و یا بیمارانی که پانکراس آنها خارج شده است اهمیت داشته باشد چرا که در این شرایط کاتکولامین‌ها ممکن است مهمترین عوامل تحریک آزادسازی گلوکز از کبد در پاسخ به هیپوگلیسمی باشند. آنتاگونیست‌های گیرنده بتا در بیماران دیابتی نوع ۲ که دچار حملات هیپوگلیسمی نمی‌شوند، بسیار بی‌خطرترند.

استفاده مزمن از آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ آدرنرژیک با افزایش غلظت لیپوپروتئین با چگالی بسیار پایین (VLDL) و کاهش غلظت HDL کلسترول همراه است. هر دو تغییر به صورت بالقوه، از نظر خطر ایجاد بیماری قلبی عروقی نامطلوبند. اگر چه غلظت لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) عموماً تغییر نمی‌کند اما کاهش متغیری در نسبت کلسترول HDL به کلسترول LDL ایجاد می‌شود که ممکن است خطر بیماری عروق کرونر را افزایش دهد. این تغییرات با مصرف مسدودکننده‌های انتخابی و غیرانتخابی گیرنده‌های $\beta$ رخ می‌دهند، اگر چه احتمال آن‌ها با مسدودکننده‌های بتای واجد فعالیت مقلد سمپاتیک ذاتی (آگونیست‌های نسبی) کمتر است. مکانیسم‌هایی که آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ از طریق آن‌ها سبب این تغییرات می‌شوند، ناشناخته‌اند، اگر چه ممکن است تغییر در حساسیت به انسولین نیز در آن‌ها ذخیل باشد.

**E. اثراتی که به انسداد گیرنده‌های $\beta$ مربوط نیستند**

فعالیت آگونیستی نسبی در جلوگیری از آثار نامطلوبی چون تشدید آسم یا برادی‌کاردی بیش از حد مطلوب است. پیندولول و سایر آگونیست‌های نسبی در جدول ۲-۱۰ آورده شده‌اند. اما به هر حال این داروها به اندازه آنتاگونیست‌های خالص در پیشگیری ثانویه از انفارکتوس میوکارد مؤثر نیستند کارآزمایی‌های بالینی داروهای $\beta$- آگونیست در فشارخون سودمندی زیادی را نشان نداده‌اند.

عمل بی‌حس‌کنندگی موضعی که به عنوان عمل "تثبیت‌کننده غشا"[1] نیز شناخته می‌شود، اثر غالب چندین مسدودکننده $\beta$ است (جدول ۲-۱۰) این عمل ناشی از انسداد کانال‌های سدیمی توسط بی‌حس‌کننده‌های موضعی بوده (فصل

## درمان گلوکوم

گلوکوم علت عمده کوری بوده و از نظر فارماکولوژیک بسیار مورد توجه است، زیرا شکل مزمن آن به دارودرمانی پاسخ می‌دهد. تظاهر اصلی گلوکوم افزایش فشار داخل چشمی است که ابتدا علامتی ندارد. افزایش فشار داخل چشمی در صورت عدم درمان منجر به آسیب شبکیه و عصب بینایی، همراه با محدودیت‌هایی در میدان بینایی و در نهایت کوری می‌شود. فشار داخل چشمی به آسانی به عنوان بخشی از معاینه چشم‌پزشکی روتین اندازه‌گیری می‌شود. ۲ نوع عمده گلوکوم مشخص شده‌اند: زاویه باز و زاویه بسته (یا زاویه باریک). فرم زاویه بسته با یک اتاقک قدامی کم عمق همراه است که عنبیه متسع می‌تواند در آن مسیر تخلیه مایع زلالیه، زاویه بین قرنیه و جسم مژگانی را مسدود نماید (شکل ۹-۶ را ببینید). این شکل با افزایش حاد و دردناک فشار همراه است و باید به صورت اورژانسی با داروها کنترل شده یا با برداشتن بخشی از عنبیه از طریق جراحی (ایریدکتومی) از بروز آن پیشگیری شود. شکل زاویه باز گلوکوم یک شرایط مزمن بوده و درمان آن به میزان زیادی فارماکولوژیک است. از آنجا که فشار داخل چشمی نتیجه تعادل بین ورودی مایع و تخلیه از آن از کره چشم است، استراتژی‌های درمان گلوکوم با زاویه باز دو دسته‌اند: کاهش ترشح مایع زلالیه و افزایش جریان خروجی. آن مشخص شده است که ۵ گروه دارویی کلی (مقلدهای کولین، آگونیست‌های $\alpha$ مسدودکننده‌های $\beta$ آنالوگ‌های پروستاگلاندین $F2\alpha$ و مدرها) در کاهش فشار داخل چشمی مفیدند و همان گونه که در جدول ۳-۱۰ نشان داده شده است می‌توانند با این استراتژی‌ها ارتباط داشته باشند. در میان ۵ گروه دارویی که در جدول ۳-۱۰ آمده‌اند، آنالوگ‌های پروستاگلاندین و مسدودکننده‌های $\beta$، بیشترین محبوبیت را دارند. این محبوبیت به علت راحتی مصرف آنها (یک یا دو بار در روز) و فقدان نسبی عوارض جانبی (به استثناء مسدودکننده‌های $\beta$، در مبتلایان به آسم، بیماران با ضربان‌ساز قلبی یا بیماری راه‌های هدایتی) می‌باشد. سایر داروهایی که اثربخشی قابل ملاحظه‌ای در فشار داخل چشمی دارند، عبارتند از: پروستاگلاندین $E_2$ و ماری جوانا. استفاده از دارو در گلوکوم حاد با زاویه بسته محدود به مقلدهای کولین، **استازولامید** و داروهای اسموزی پیش از عمل جراحی است. شروع عمل سایر داروها در این شرایط بیش از حد کند است.

1- Membrane-stabilizing

۲۶ را ببینید) و می‌توان در آزمایشگاه آن را در نورون‌ها، عضله قلبی و غشأ عضلات اسکلتی ایزوله نشان داد. با وجود این، بعید است که این اثر به دنبال تجویز سیستمیک این داروها اهمیت داشته باشد زیرا غلظت پلاسمایی حاصل از این راه تجویزی، بیش از حد پایین است که آثار بی‌حس‌کنندگی مشهود ایجاد کند. این مسدودکننده‌های بتای ثبیت‌کننده غشا به صورت موضعی در چشم مورد استفاده قرار نمی‌گیرند، زیرا بی‌حسی موضعی قرنیه بسیار نامطلوب است. سوتالول یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های $\beta$ است که فاقد تأثیر بی‌حسی‌کنندگی موضعی است اما آثار ضد آریتمی کلاس III بارزی از خود نشان می‌دهد که منعکس‌کننده انسداد کانال‌های پتاسیمی است (فصل ۱۴ را نیز ببینید).

## داروهای ویژه (جدول ۲-۱۰ را ببینید)

**پروپرانولول**، نمونه بارز داروهای مسدودکننده $\beta$ است. همان گونه که اشاره شد، فراهمی زیستی آن پایین و وابسته به مقدار است. فرم طویل الاثر پروپرانولول نیز در دسترس است. جذب دارو ممکن است بیش از ۲۴ ساعت به طول انجامد. این دارو آثار قابل اغماضی در سطح گیرنده‌های $\alpha$ و موسکارینی دارد اما ممکن است برخی از گیرنده‌های سروتونینی مغز را مسدود نماید. گرچه اهمیت بالینی این اثر روشن نیست. پروپرانولول در سطح گیرنده‌های $\beta$ هیچ عمل آگونیستی نسبی قابل ارزیابی ندارد.

**متوپرولول**، **آتنولول** و چندین داروی دیگر (جدول ۲-۱۰ را ببینید)، از جمله داروهای انتخابی گیرنده‌های $\beta_1$ هستند. این داروها ممکن است در بیمارانی که در پاسخ به پروپرانولول دچار تنگی برونش می‌شوند، بی‌خطرتر باشند. از آنجایی که میزان انتخابی‌بودن آنها جهت گیرنده‌های $\beta_1$ متوسط است، در بیماران با سابقه آسم باید با احتیاط فراوان مصرف شوند. با وجود این، در برخی مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه، به عنوان مثال بیماران با انفارکتوس میوکارد، ممکن است مزیت‌های این داروها بر خطرات آنها فائق آید. در مبتلایان به دیابت یا بیماری عروق محیطی در صورت نیاز به یک داروی مسدودکننده بتا، ممکن است آنتاگونیست‌های انتخابی $\beta_1$ ترجیح داده شوند زیرا گیرنده‌های $\beta_2$ احتمالاً در کبد (بهبود هیپوگلیسمی) و عروق خونی (اتساع عروقی) اهمیت دارند.

**نبی‌ولول**[1]، اگر چه که انتخابی‌ترین مهارکننده گیرنده $\alpha_1$ می‌باشد اما برخی از متابولیت‌های آن فاقد این سطح از انتخابی بودن می‌باشند. این دارو دارای اثرات مضاعف متسع‌کنندگی عروق می‌باشد. نبی‌ولول ممکن است حساسیت انسولین را افزایش داده و بر پروفایل لیپیدی بی‌تأثیر است. عواملی با این نوع تأثیرات به عنوان مسدودکننده $\beta$ نسل سوم شناخته می‌شوندزیرا عملکرد نیتریک اکسید سنتتاز را فعال می‌کنند. در بیماران مبتلا به سندرم متابولیک در شرایط برابر کاهش فشارخون و ضربان قلب با متوپرولول، اما نه نبی‌ولول، حساسیت انسولین کاهش یافته و استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد. این امر حدودی ناشی از تحریک مسیرهای نیتریک اکسید اندوتلیال باشد. نبی‌ولول ممکن است حساسیت انسولین را افزایش دهد. اما بر سطح لیپیدها بی‌تأثیر است.

**تیمولول**[2] یک داروی غیرانتخابی فاقد فعالیت بی‌حس‌کنندگی موضعی است. این دارو در صورت تجویز موضعی در چشم، اثری عالی در افت فشار داخل چشمی دارد. **لووبونولول**[3] (غیرانتخابی) و **بتاکسولول** (انتخابی $\beta_1$) نیز جهت استعمال موضعی در گلوکوم مورد استفاده قرار می‌گیرند. بتاکسولول در مقایسه با آنتاگونیست‌های غیرانتخابی کمتر احتمال دارد تنگی برونش ایجاد کند. **کارتئولول** یک آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های بتاست.

**پیندولول**، **اسبوتولول**، **کارتئولول**[4]، **بوپیندولول**[*5]، **اکسپرنولول**[*6]، **سلیپرولول**[7] و **پنبوتولول** مورد توجه‌اند زیرا واجد فعالیت آگونیستی نسبی در سطح گیرنده‌های $\beta$ هستند. این داروها در عمده کاربردهای قلبی ـ عروقی گروه دارویی مسدودکننده بتا (فشارخون بالا و آنژین) مؤثرند. گرچه این آگونیست‌های نسبی در مقایسه با آنتاگونیست‌ها کمتر احتمال دارد سبب برادی‌کاردی و اختلال در لیپیدهای پلاسما شوند اما اهمیت بالینی فعالیت مقلد سمپاتیکی ذاتی آنها نامشخص است. پیندولول ممکن است با تأثیر بر مسیرهای پیام‌رسانی سروتونین، عمل داروهای ضد افسردگی قدیمی را تقویت نماید.

**سلیپرولول** یک آنتاگونیست انتخابی $\beta_1$ با قابلیت متوسط در فعال‌کردن گیرنده‌های $\beta_2$ است. شواهد بسیار اندکی وجود دارد که پیشنهادکننده این مطلب باشد که سلیپرولول ممکن است عوارض انقباض برونشی کمتری در آسم داشته و ممکن است انبساط برونش را تحریک می‌کند.

**لابتالول** یک آنتاگونیست برگشت‌پذیر گیرنده‌های آدرنرژیک است که به صورت مخلوط راسمیک دو جفت ایزومر نامتقارن (این مولکول ۲ مرکز عدم تقارن دارد) در دسترس است.

1- Nebivolol
2- Timolol
3- Levobunolol
4- Carteolol
5- Bopindolol
6- Oxpre
7- celiprolol

جدول ۳-۱۰ داروهای مورد استفاده در گلوکوم با زاویه باز

| | مکانیسم | روش‌های تجویز |
|---|---|---|
| **مقلدهای کولین** | | |
| پیلوکارپین، کارباکول، فیزوستیگمین، اکوتیوفات، دمکاریوم | انقباض عضله مژگانی، بازکردن شبکه ترابکولایی، افزایش جریان خروجی | قطره یا ژل موضعی، نوار پلاستیکی که در چشم قرار داده شده و دارو را آهسته آزاد می‌کند. |
| **آگونیست‌های آلفا** | | |
| غیرانتخابی | افزایش جریان خروجی | قطره موضعی |
| اپی‌نفرین، دیپی‌وفرین | | |
| انتخابی جهت $\alpha_2$ | کاهش ترشح مایع | |
| آپراکلونیدین | | موضعی، تنها پس از جراحی لیزر |
| بریمونیدین | | موضعی |
| **مسدودکننده‌های بتا** | کاهش ترشح مایع از اپی‌تلیوم مژگانی | قطره موضعی |
| تیمولول، بتاکسولول، کارتئولول، لووبونولول، متی‌پرانولول | | |
| **مهارکننده‌های انهیدراز کربنیک** | | |
| دورزولامید، برینزولامید | کاهش ترشح مایع به علت نبود $HCO_3^-$ | موضعی |
| استازولامید، دی‌کلرفنامید، متازولامید | | خوراکی |
| **پروستاگلاندین‌ها** | | |
| لاتانوپروست، بیماتوپروست، تراووپروست، اونوپروستون | افزایش جریان خروجی | موضعی |

ایزومرهای (S, S) ـ و (R, S) ـ تقریباً غیرفعالند، ایزومر (S, R) یک مسدودکننده آلفای قوی است و ایزومر (R, R) نیز یک مسدودکننده بتای قوی می‌باشد. میل ترکیبی برای گیرنده‌های $\alpha$ کمتر از فنتول آمین است اما لابتولول برای گیرنده‌های $\alpha_1$ انتخابی است. قدرت آن در انسداد گیرنده‌های $\beta$ تا حدودی پایین‌تر از پروپرانولول است. افت فشارخون ناشی از لابتولول در مقایسه با فنتول آمین و داروهای مسدودکننده آلفای مشابه، با تاکی‌کاردی کمتری همراه است.

**کارودیلول**[1]، **مدروکسالول**[2*] و **بوسیندولول**[3*] آنتاگونیست‌های غیرانتخابی گیرنده‌های $\beta$ هستند که تا حدودی قادرند گیرنده‌های $\alpha_1$ آدرنرژیک را نیز مسدود نمایند. کارودیلول اعمال کاتکولامین‌ها را در سطح گیرنده‌های $\beta$ بیش از گیرنده‌های $\alpha$ آنتاگونیزه می‌نماید. نیمه عمر این دارو ۸-۶ ساعت است. کارودیلول به طور گسترده در کبد متابولیزه شده و متابولیسم انتخابی فرم‌های فضایی دو ایزومر آن مشاهده می‌شود. از آن جا که متابولیسم (R) ـ کارودیلول تحت تأثیر پلی‌مورفیسم‌های سیتوکروم CYP2D6 و داروهای مهارکننده فعالیت این آنزیم (مانند کینیدین و فلوکستین، فصل ۴ را ببینید) قرار می‌گیرد، تداخلات دارویی ممکن است رخ دهند. همچنین به نظر می‌رسد کارودیلول، پراکسیداسیون لیپیدها که توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن آغاز می‌گردد را نیز کند کرده و مستقل از انسداد گیرنده‌های آدرنرژیک، میتوز عضلات صاف عروقی را مهار نماید. این آثار ممکن است در مزایای بالینی این دارو در نارسایی قلبی مزمن سهیم باشند (فصل ۱۳ را ببینید).

**اسمولول** یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta_1$ با طول اثر بسیار کوتاه است. ساختار اسمولول حاوی یک پیوند استری است به گونه‌ای که استرازهای موجود در گلبول‌های قرمز به سرعت اسمولول را به متابولیتی تبدیل می‌کنند که میل ترکیبی پایین‌تری جهت گیرنده‌های $\beta$ دارد. در نتیجه، نیمه عمر اسمولول کوتاه (حدوداً ۱۰ دقیقه) است. بنابراین، در جریان انفوزیون‌های مداوم اسمولول، غلظت پایدار دارو به سرعت حاصل شده و اعمال درمانی آن با قطع انفوزیون به سرعت خاتمه می‌یابد. اسمولول در بیماران بسیار بدحال که نیاز به یک آنتاگونیست گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک دارند، در مقایسه با آنتاگونیست‌های

1- Carvedilol 2- Medroxalol
3- Bucindolol *در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیست.

طویل‌الاثرتر بی‌خطرتر است. اسمولول در کنترل آریتمی‌های فوق‌بطنی، آریتمی‌های همراه با تیروتوکسیکوز، فشارخون بالای حین عمل و ایسکمی میوکارد در بیماران بسیار بدحال مفید است.

**بوتوکسامین**[1] یک داروی تحقیقاتی است که جهت گیرنده‌های $\beta_2$ انتخابی می‌باشد. داروهای مسدودکننده $\beta_2$ انتخابی هنوز فعالانه مورد بررسی قرار نگرفته‌اند، زیرا هیچ کاربرد بالینی واضحی برای آن‌ها وجود ندارد. هیچ یک از این داروها جهت استفاده بالینی در دسترس نیستند.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مسدودکننده گیرنده‌های بتا

### فشارخون بالا

ثابت شده است که داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک در فشارخون بالا مؤثر بوده و به خوبی تحمل می‌شوند. اگر چه بسیاری از مبتلایان به فشارخون بالا به استفاده از یک مسدودکننده $\beta$ به تنهایی، پاسخ می‌دهند، اما این دارو اغلب همراه با یک داروی مدر یا یک متسع‌کننده عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. علی‌رغم نیمه عمر کوتاه بسیاری از آنتاگونیست‌های $\beta$، این داروها می‌توانند یک یا دو بار در روز تجویز شده و همچنان اثر درمانی مناسبی داشته باشند. لابتالول (یک آنتاگونیست رقابتی آلفا و بتا) در فشارخون بالا مؤثر است، گرچه نقش نهایی آن هنوز مشخص نشده است. استفاده از این داروها به طور مفصل در فصل ۱۱ مورد بحث قرار گرفته است. برخی شواهدی حاکی از آنند که داروهای این دسته ممکن است در سیاه‌پوستان و افراد مسن تأثیر کمتری داشته باشند. با این حال، تفاوت‌های موجود نسبتاً اندک بوده و ممکن است در مورد همه بیماران صادق نباشد. در حقیقت، از آنجا که آثار اعمال شده بر فشارخون به آسانی اندازه‌گیری می‌شوند، بازده درمانی این مورد مصرف را می‌توان به سادگی در هر بیمار بررسی نمود.

### بیماری ایسکمیک قلب

مسدودکننده‌های گیرنده بتاآدرنرژیک در بسیاری از مبتلایان به آنژین، تناوب حملات آنژین را کاهش داده و تحمل ورزش را بهبود می‌بخشند (فصل ۱۲ را ببینید). این اعمال با انسداد گیرنده‌های $\beta$ قلبی ارتباط داشته و منجر به کاهش کار و تقاضای اکسیژن قلب می‌شوند. کندکردن و تنظیم ضربان قلب ممکن است مسئول فواید مسدودکننده بالینی این داروها باشد (شکل ۷–۱۰). چندین مطالعه آینده‌نگر گسترده حاکی از آنند که استفاده طولانی مدت از **تیمولول**، **پروپرانولول** یا **متوپرولول** در بیمارانی که انفارکتوس میوکارد داشته‌اند، بقا را افزایش می‌دهد (شکل ۸–۱۰). در حال حاضر، مطالعات بر استفاده از ۳ آنتاگونیست گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک، تأکید بیشتری دارند. بررسی‌های انجام شده در بسیاری از جمعیت‌ها حاکی از آن است که آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ کمتر از حد لازم مصرف می‌شوند و این مساله ناتوانی در کنترل مرگ و میر قابل پیشگیری را افزایش می‌دهد. به علاوه، آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ آدرنرژیک در مرحله حاد انفارکتوس میوکارد قویاً کاربرد دارند. ممنوعیت‌های مصرف نسبی این داروها در این شرایط عبارتند از: برادی‌کاردی، افت فشارخون، نارسایی بطن چپ متوسط یا شدید، شوک، انسداد قلبی و بیماری فعال مجاری هوایی. چنین پیشنهاد شده است که برخی پلی‌مورفیسم‌های ژن گیرنده $\beta_2$ آدرنرژیک ممکن است بقای بیمارانی را که به دنبال سندرم‌های کرونری حاد، آنتاگونیست دریافت می‌کنند، تحت تأثیر قرار دهد.

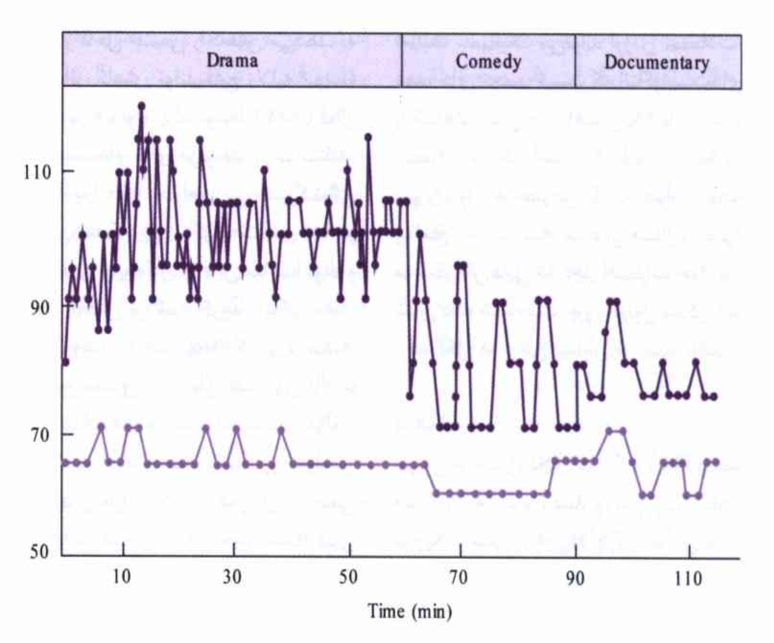
### آریتمی‌های قلبی

آنتاگونیست‌های بتا اغلب در درمان آریتمی‌های فوق بطنی و بطنی مؤثرند (فصل ۱۴ را ببینید). چنین پیشنهاد شده است که بهبود بقا به دنبال انفارکتوس میوکارد در بیمارانی که از آنتاگونیست‌های $\beta$ استفاده می‌کنند (شکل ۸–۱۰) به علت سرکوب آریتمی‌هاست اما این مطلب هنوز ثابت نشده است. آنتاگونیست‌های $\beta$ با افزایش زمان تحریک ناپذیری گره دهلیزی ـ بطنی، سرعت پاسخ بطنی را در فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی کند می‌کنند. همچنین این داروها می‌توانند ضربانات نابجای بطنی را به خصوص در صورتی که کاتکولامین‌ها زمینه‌ساز آنها باشند، را کاهش دهند. سوتالول علاوه بر عمل مهارکنندگی گیرنده بتا، با انسداد کانال‌های یونی نیز اثر ضد آریتمی اعمال می‌کند. این اعمال در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

### نارسایی قلبی

کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که حداقل ۳ آنتاگونیست $\beta$ (متوپرولول، بیسوپرولول و کارودیلول) در کاهش مرگ و میر برخی از بیماران دچار نارسایی مزمن قلبی، مفید بوده‌اند. اگر چه تجویز این داروها ممکن است در ابتدا نارسایی قلبی احتقانی را بدتر نماید، اما استفاده طولانی مدت و محتاطانه از آنها (به گونه‌ای که به مقدار تجویز شده به تدریج افزایش یابد) می‌تواند طول عمر بیمارانی را که آن را تحمل می‌کنند، افزایش دهد.

1- Butoxamine




**شکل ۷-۱۰.** ضربان قلب در یک فرد مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب که حین تماشای تلویزیون به روش تله‌متری (سنجش از راه دور) اندازه‌گیری شده است. اندازه‌گیری‌ها، ۱ ساعت پس از دریافت دارونما (خط بالا) یا ۴۰ میلی‌گرم اکسپرنولول[1] آغاز شده است (خط پایین). اکسپرنولول یک آنتاگونیست غیرانتخابی $\beta$ با فعالیت آگونیستی نسبی است. در شرایط این آزمایش ضربان قلب نه تنها توسط داروها کاهش یافته بلکه در پاسخ به محرک‌ها نیز تغییر کمتری در آن مشاهده می‌شود.

گرچه مکانیسم‌های این عمل مشخص نشده‌اند اما به نظر می‌رسد بر بازسازی میوکارد اثر مفید داشته و خطر مرگ ناگهانی را نیز کاهش دهد (فصل ۱۳ را نیز ببینید).

## سایر بیماری‌های قلبی ـ عروقی

به نظر می‌رسد، آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ حجم ضربه‌ای را در برخی مبتلایان به کاردیومیوپاتی انسدادی افزایش می‌دهد. تصور می‌شود این اثر مفید ناشی از کندشدن تخلیه بطنی و کاهش مقاومت جریان خروجی باشد. همچنین آنتاگونیست‌های بتا در پیشگیری از عوارض قلبی عروقی حاصل از اعمال جراحی غیرقلبی در برخی بیماران در معرض خطر مفید هستند اما در این مورد اختلاف‌نظر وجود دارد.

## گلوکوم (کادر: درمان گلوکوم را نیز ببینید)

به گونه‌ای تصادفی، مشخص شد که تجویز سیستمیک داروهای مسدودکننده $\beta$ در سایر موارد مصرف، فشار داخل چشمی را نیز در مبتلایان به گلوکوم کاهش می‌دهد. متعاقباً معلوم شد که تجویز

**شکل ۸-۱۰.** اثر درمان با یک مسدودکننده $\beta$ بر میزان مرگ و میر تجمعی ناشی از تمام علل در ۱۸۸۴ بیمارانی که از انفارکتوس میوکارد جان سالم به در برده‌اند. طی ۶ سال بیماران به صورت تصادفی تحت درمان با دارونما (خط‌چین) یا تیمولول (خط تیره) قرار گرفته‌اند.

1- Oxprenolol

موضعی این داروها نیز فشار داخل چشمی را کاهش می‌دهد. به نظر می‌رسد مکانیسم این اثر، کاهش تولید مایع زلالیه توسط جسم مژگانی باشد که به طور فیزیولوژیک توسط cAMP فعال می‌گردد. تیمولول و آنتاگونیست‌های بتای مربوطه، جهت استفاده موضعی در چشم مناسبند زیرا فاقد خواص بی‌حسی‌کنندگی موضعی هستند. به نظر می‌رسد کارایی آنتاگونیست‌های بتا در گلوکوم با زاویه باز، با اپی‌نفرین و پیلوکارپین قابل مقایسه بوده و در اکثر بیماران بسیار بهتر تحمل می‌شود. گرچه حداکثر مقدار تجویز موضعی این داروها (روزانه ۱mg) کمتر از مقدار سیستمیکی است که به طور معمول در درمان فشارخون بالا یا آنژین (۶۰mg–۱۰) مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما جذب تیمولول از چشم به اندازه‌ای است که در افراد مستعد، سبب بروز عوارض جانبی جدی بر قلب و راههای هوایی شود. تیمولول موضعی ممکن است با وراپامیل خوراکی تداخل کرده و خطر انسداد قلبی را افزایش دهد.

بتاکسولول، کارتئولول، لووبونولول و متی‌پرانولول نیز در درمان گلوکوم مورد تأیید قرار گرفته‌اند. مزیت بالقوه بتاکسولول، انتخابی بودن آن جهت گیرنده‌های $\beta_1$ است، اما این که، این مزیت بالقوه تا چه اندازه می‌تواند عوارض جانبی سیستمیک را از بین ببرد، هنوز مشخص نشده است. این داروها در برخی بیماران علائم ریوی را بدتر کرده‌اند.

## هیپرتیروئیدی

اثر بیش از حد کاتکولامین‌ها یک جنبه مهم از پاتوفیزیولوژی هیپرتیروئیدی به خصوص در ارتباط با قلب (فصل ۳۸ را ببینید) می‌باشد. آنتاگونیست‌های $\beta$ در این شرایط سودمند هستند. تصور می‌شود آثار این آنتاگونیست‌ها به انسداد گیرنده‌های آدرنرژیک و شاید تا حدودی مهار تبدیل محیطی تیروکسین به تری‌یدوتیرونین مربوط باشد. اثر اخیر ممکن است در آنتاگونیست‌های $\beta$ مختلف، متفاوت باشد. پروپرانولول به طور گسترده در بیماران با طوفان تیروئیدی (هیپرتیروئیدی شدید) مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو در این شرایط با احتیاط به کار گرفته می‌شود تا تاکی‌کاردی‌های فوق بطنی را که اغلب زمینه‌ساز نارسایی قلبی هستند، کنترل نماید.

## بیماری‌های نورولوژیک

پروپرانولول تناوب و شدت سردردهای میگرنی را کاهش می‌دهد. سایر آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ که در پیشگیری از این حملات کارایی دارند عبارتند از: متوپرولول، احتمالاً آتنولول، تیمولول و نادولول. مکانیسم این اثر ناشناخته است. از آنجایی که فعالیت سمپاتیک می‌تواند لرزش عضلات اسکلتی را افزایش دهد، جای تعجب نیست که آنتاگونیست‌های $\beta$ برخی از لرزش‌ها را کاهش می‌دهند (فصل ۲۸ را ببینید)، تظاهرات جسمی اضطراب ممکن است به طور چشمگیری به میزان پایین پروپرانولول به خصوص اگر به عنوان پروفیلاکسی مصرف شوند پاسخ دهند. به عنوان مثال، سودمندی این دارو در موسیقی‌دان‌هایی که دچار اضطراب اجرا (ترس از صحنه) بوده‌اند نشان داده شده است. پروپرانولول ممکن است در درمان علامتی ترک الکل در برخی بیماران نیز مفید باشد.

## متفرقه

بررسی‌ها نشان داده است که آنتاگونیست‌های گیرنده $\beta$ در مبتلایان به سیروز، فشار ورید پورت را کاهش می‌دهد. شواهدی موجودند مبنی بر این‌که پروپرانولول و نادولول هردو، بروز نخستین حمله خونریزی از واریس‌های مری را کاهش داده و نرخ مرگ و میر ناشی از خونریزی را در مبتلایان به سیروز را کاهش می‌دهند. به نظر می‌رسد نادولول همراه با ایزوسوربید مونونیترات در پیشگیری از خونریزی مجدد در بیمارانی که سابقاً دچار خونریزی از واریس‌های مری شده‌اند، از اسکلروتراپی کارآمدتر باشد. ترکیب بستن واریس با نوار[1] با یک آگونیست $\beta$ ممکن است مؤثرتر باشد.

در حال حاضر زمینه بررسی اثرات خاص داروهای موجود که به راحتی تحمل می‌شوند و ممکن است اثرات مفید باورنکردنی نیز داشته باشند فراهم شده است. همانژیوم نوزادان رایج‌ترین تومور عروقی در نوزادان است که ممکن است سبب به‌هم‌ریختگی قیافه و تهدید زندگی نوزاد شود. پروپرانولول به میزان ۲ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز می‌تواند حجم، رنگ و رشد همانژیوم را در نوزادان کوچکتر از ۶ ماه و کودکان تا حداکثر سن ۵ سالگی کاهش داده و لذا می‌تواند جایگزین داروهای توکسیک نظیر گلوکورتیکوئیدهای سیستمیک، وین‌کریستین و اینترفرون آلفا شود.

# انتخاب یک داروی آنتاگونیست گیرنده‌های بتا آدرنرژیک

پروپرانولول داروی استانداردی است که جهت مقایسه آنتاگونیست‌های بتای جدیدتری که با هدف استفاده سیستمیک ساخته می‌شوند، به کار می‌رود. استفاده گسترده و طولانی‌مدت از پروپرانولول، نشان داده است که این دارو در بسیاری از موارد

1- Variceal band ligation

بی‌خطر و مؤثر است. از آنجایی که ممکن است بعضی از اعمال یک آنتاگونیست گیرنده $\beta$ به اثرات دیگر این دارو مربوط باشد، این داروها را نمی‌توان در تمامی موارد به جای یکدیگر مصرف نمود. به عنوان مثال، تنها آنتاگونیست‌های بتایی که مشخص شده است در نارسایی قلبی پایدار یا درمان پروفیلاکتیک به دنبال انفارکتوس میوکارد مؤثرند، باید در این موارد به کار گرفته شوند. احتمال دارد آثار مفید یک دارو در این شرایط با داروی دیگری در همین دسته حاصل نشود. مزایا و معایب احتمالی آنتاگونیست‌های گیرنده بتایی که فعالیت آگونیستی نسبی دارند در شرایط بالینی به طور واضح مشخص نشده‌اند، اگر چه، شواهد کنونی حاکی از آنند که این داروها در مقایسه با آنتاگونیست‌های خالص احتمالاً تأثیر کمتری در پیشگیری ثانویه به دنبال انفارکتوس میوکارد دارند.

## سمیت بالینی داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های بتا

عوارض بالینی زیادی برای پروپرانولول گزارش شده است هر چند اغلب آنها ضعیف می‌باشند. برادی‌کاردی شایع‌ترین عارضه قلبی داروهای مهارکننده $\beta$ می‌باشد. بعضی از بیماران از سردی انتهای دست‌ها و پاها در زمستان شکایت می‌کنند. از جمله عوارض این دارو بر دستگاه اعصاب مرکزی، می‌توان به اثرات آرام‌بخشی خفیف، رویابینی‌های واضح شبانه و به ندرت افسردگی اشاره نمود. در صورت امکان باید قطع مسدودکننده‌های $\beta$ در هر بیماری که دچار افسردگی شود، به طور جدی مدنظر قرار گیرد. چنین ادعا شده است که داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های $\beta$ که محلولیت در چربی پایینی دارند، نسبت به ترکیبات واجد محلولیت در چربی بالاتر با بروز پایین‌تر عوارض جانبی سیستم عصبی مرکزی همراهند (جدول ۲-۱۰). پیش از هرگونه توصیه‌ای، باید مطالعات بیشتری جهت مقایسه عوارض جانبی داروهای مختلف در سیستم عصبی مرکزی طراحی و انجام شوند، اگر چه به نظر منطقی می‌رسد که در بیماری که با سایر مسدودکننده‌های بتا، اثرات نامطلوبی در سیستم عصبی مرکزی تجربه می‌کند، از داروهای آب‌دوستی چون نادولول و آتنولول استفاده شود.

عوارض جانبی عمده داروهای آنتاگونیست گیرنده‌های $\beta$ ناشی از نتایج قابل پیش‌بینی انسداد گیرنده‌های $\beta$ می‌باشند. انسداد گیرنده‌های $\beta_2$ با مصرف داروهای غیرانتخابی به طور شایع سبب بدترشدن آسم زمینه‌ای و دیگر فرم‌های انسداد راههای هوایی می‌شود. اما در افراد سالم چنین اثری ندارد. در حقیقت، آسم نسبتاً خفیف ممکن است به دنبال انسداد $\beta$ تشدید شود. با این وجود، به دلیل نقش نجات بخش این داروها در بیماری قلبی ـ عروقی در برخی از بیماران، باید کارآزمایی‌های درمانی، انفرادی قویاً لحاظ شوند. مثلاً مبتلایان به بیماری مزمن انسدادی ریه برای دریافت مسدودکننده‌های $\beta$ مناسبند. گرچه داروهای انتخابی $\beta_1$ ممکن است نسبت به آنتاگونیست‌های بتای غیرانتخابی اثر کمتری بر راههای هوایی داشته باشند اما در بیماران با راههای هوایی واکنش‌پذیر باید با احتیاط فراوان به کار گرفته شوند. آنتاگونیست‌های انتخابی $\beta_1$ عموماً در مبتلایان به بیماری عروق محیطی خفیف تا متوسط به خوبی تحمل می‌شوند اما در مبتلایان به بیماری عروق محیطی شدید با اختلالات وازواسپاستیک باید احتیاط لازم، صورت پذیرد.

انسداد گیرنده‌های $\beta$ قدرت انقباضی و تحریک‌پذیری میوکارد را تضعیف می‌نماید. در بیماران با اختلال عملکرد میوکارد ممکن است برون‌ده قلبی به نیروی سمپاتیک وابسته باشد. اگر این تحریک با انسداد $\beta$ برداشته شود ممکن است عدم جبران قلبی ایجاد شود. بنابراین در شروع درمان با یک آگونیست $\beta$ در مبتلایان به نارسایی قلبی جبران شده، باید احتیاط لازم صورت گیرد هر چند استفاده طولانی مدت از این داروها در بیماران مذکور ممکن است طول عمر آنها را افزایش دهد. عارضه قلبی تهدیدکننده حیات یک آنتاگونیست $\beta$ را می‌توان به طور مستقیم با ایزوپروترنول یا گلوکاگون (گلوکاگون از طریق گیرنده‌های گلوکاگون که توسط آنتاگونیست‌های بتا مسدود نشده‌اند، قلب را تحریک می‌نماید) برطرف نمود اما هر دو روش خطرناکند. مقدار بسیار کمی از یک آنتاگونیست $\beta$ (مثلاً ۱۰ میلی‌گرم پروپرانولول) در یک فرد مستعد، نارسایی قلبی شدیدی بر می‌انگیزد. مسدودکننده‌های $\beta$ ممکن است با وراپامیل (یک آنتاگونیست کلسیم) تداخل نموده و عوارضی از قبیل افت فشارخون شدید، برادی‌کاردی، نارسایی قلبی و اختلالات هدایتی قلب بروز نماید. این عوارض جانبی در افراد مستعد ممکن است حتی با یک مسدودکننده $\beta$ موضعی (چشمی) و وراپامیل خوراکی نیز روی دهند.

قطع ناگهانی مسدودکننده‌های $\beta$ ممکن است مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلب یا افزایش فشارخون عروقی ـ کلیوی را در معرض خطر بیشتری قرار دهد. مکانیسم این اثر ناشناخته است اما ممکن است ناشی از تنظیم افزایشی تعداد گیرنده‌های $\beta$ باشد. تا زمانی که شواهد بهتری مبنی بر میزان خطر مذکور در دسترس قرار گیرد، منطق حکم می‌کند که قطع این داروها (به ویژه داروهایی با نیمه عمر کوتاه مانند پروپرانولول و متوپرولول) تدریجی باشد.

میزان بروز حملات هیپوگلیسمی که با داروهای مسدد $\beta$

تشدید می‌گردد، در دیابتی‌ها مشخص نشده است. با این وجود، در صـورت وجـود درمـان‌های جـایگزین، نـباید اسـتفاده از آنتاگونیست‌های $\beta$ را در بیماران دیابتی وابسته به انسـولین کـه واکنش‌های هیپوگلیسمی متناوب را تجربه می‌کنند، توصیه نمود. آنتاگونیست‌های انتخابی $\beta_1$ در این بیماران مزایایی دارند چرا که سرعت بهبود هیپوگلیسمی در این افراد ممکن است سریع‌تر از افراد دیابتی باشد که آنتاگونیست‌های غیرانتخابی گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک را دریافت می‌دارند. این داروها در افـراد دیـابتی بـه دنبال انفارکتوس میوکارد، فواید بالقوه‌ای دارند. در پایان این که، میزان خطر در برابر مزایای مصرف این داروهـا، در هـر یک از بیماران باید جداگانه، مورد ارزیابی قرار گیرد.

## پاسخ مطالعه مورد

بیمار مبتلا به تومور فئوکروموسیتوما است. ایـن نـوع تـومور کاتکول آمین‌ها و به ویژه نـوراپـی‌نفرین و اپـی‌نفرین تـرشح می‌کند که سبب افزایش فشارخون (از طریق گیرنده‌های $\alpha_1$) و افـزایش ضـربان قـلب (از طـریق گـیرنده‌های $\beta_1$) مـی‌شود. فئوکروموسیتوما با استفاده از تکنیک تصویربرداری MIBG در غده آدرنال سـمت چپ تشـخیص داده شـده است. تکـنیک MIBG بافت‌هایی را که حاوی ناقلین نوراپی‌نفرین می‌باشند، مشخص می‌کند (متن را ببینید). علاوه بر این در پلاسما و ادرار این بیمار نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و متابولیت‌های آنان یـعنی نورمتانفرین و متانفرین وجود دارد. کاتکول آمین سبب افزایش فشارخون و افزایش ضربان قلب مقطعی در طی معاینه بیمار می‌شود که در این بیمار احتمالاً به دلیل فشار خارجی ناشی از لمس شکم بیمار این پدیده رخ داده باشد. افزایش تعریق در این بیمار بسیار بارز می‌باشد. درمان شامل کنترل فشـارخـون پیش از جراحی و همچنین کنترل کاهش حجم خون ناشی از برش تومور می‌باشد. کنترل فشارخون مـمکن است در تـمام طول دوره جراحی مورد نیاز باشد که در این زمینه بایستی از نیتروپروساید بهره برد.

## PREPARATIONS AVAILABLE*

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ALPHA BLOCKERS** | |
| Alfuzosin | Uroxatral |
| Doxazosin | Generic, Cardura |
| Phenoxybenzamine | Dibenzyline |
| Phentolamine | Generic |
| Prazosin | Generic, Minipress |
| Silodosin | Rapaflo |
| Tamsulosin | Flomax |
| Terazosin | Generic, Hytrin |
| Tolazoline | Priscoline |
| **BETA BLOCKERS** | |
| Acebutolol | Generic, Sectral |
| Atenolol | Generic, Tenormin |
| Betaxolol | |
| Oral | Kerlone |
| Ophthalmic | Generic, Betoptic |
| Bisoprolol | Generic, Zebeta |
| Carteolol | |
| Oral | Cartrol |
| Ophthalmic | Generic, Ocupress |
| Carvedilol | Coreg |
| Esmolol | Brevibloc |
| Labetalol | Generic, Normodyne, Trandate |
| Levobunolol | Betagan Liquifilm, others |
| Metipranolol | OptiPranolol |
| Metoprolol | Generic, Lopressor, Toprol |
| Nadolol | Generic, Corgard |
| Nebivolol | Bystolic |
| Penbutolol | Levatol |
| Pindolol | Generic, Visken |
| Propranolol | Generic, Inderal |
| Sotalol | Generic, Betapace |
| Timolol | |
| Oral | Generic, Blocadren |
| Ophthalmic | Generic, Timoptic |
| **TYROSINE HYDROXYLASE INHIBITOR** | |
| Metyrosine | Demser |

*In the USA

خلاصه: آنتاگونیست‌های سمپاتیکی

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا** | | | | |
| • فنوکسی‌بنزامین | بلوک غیرقابل برگشت $\alpha_1$ و $\alpha_2$ فعال‌کردن غیرمستقیم رفلکس بارورسپتور | کاهش فشارخون، افزایش ضربان قلب ناشی از فعال‌شدن رفلکس بارورسپتوری | فئوکروموسیتوما، وضعیت‌های افزایش یافته کاته‌کولامین‌ها | بلوک غیرقابل برگشت. نیمه عمر >۱ روز. سمیت: کاهش فشارخون ارتوستاتیک. تاکیکاردی. ایسکمی میوکارد |
| • فنتولامین | آنتاگونیست $\alpha_1$ و $\alpha_2$ | نیمه عمر حدود ۴۵ دقیقه پس از تزریق | | IV: جهت درمان فئوکروموسیتوما تجویز می‌گردد. |
| • پرازوسین<br>• دوگسازوسین<br>• ترازوسین | بلوک $\alpha_1$، ولی نه $\alpha_2$ | کاهش فشارخون | افزایش فشارخون، هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات | اثرات کاهش دهنده شدید طی مصرف دوز اولیه ممکن است باعث هیپوتانسیون ارتوستاتیک شود. |
| • تامسولوسین | تامسولوسین تا حدی جهت گیرنده $\alpha_{1A}$ انتخابی می‌باشد | بلوک $\alpha_{1A}$ احتمالاً عضله صاف پروستاتیک را بیشتر از عضله صاف عروقی شل می‌کند | هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات | هیپوتانسیون ارتوستاتیک با این زیرگروه کمتر شایع است |
| • یوهیمبین | بلوک $\alpha_2$ افزایش فعالیت سمپاتیک مرکزی. افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین | افزایش فشارخون و ضربان قلب | اختلالات نعوظ در مردان. کاهش فشارخون | ممکن است باعث بروز اضطراب شود. اثرات پرسور را در صورت مهار ناقل نوراپی‌نفرین، می‌افزاید. |
| • لابتالول (بخش کارودیلول در ادامه را ببینید) | بلوک $\alpha_1 < \beta$ | کاهش فشارخون با افزایش محدود HR | هیپرتانسیون | خوراکی، تزریقی<br>سمیت: تاکی‌کاردی کمتر نسبت به سایر داروهای $\alpha_1$ |
| **آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک بتا** | | | | |
| • پروپرانولول<br>• نادولول<br>• تیمولول | بلوک گیرنده‌های $\beta_1$ و $\beta_2$ | کاهش HR و BP<br>کاهش رنین | هیپرتانسیون. آنژین صدری، آریتمی، میگرن، هیپرتیروئیدی، گلوکوم (تیمولول موضعی) | خوراکی، تزریقی. • سمیت: برادی‌کاردی. تشدید آسم، خستگی، رویا و خواب‌بینی، دست‌های سرد |
| • متوپرولول<br>• آتنولول<br>• بتاکسولول<br>• نبی‌ولول | $\beta_2 < \beta_1$ مهار می‌کند | کاهش فشارخون و ضربان قلب. کاهش رنین. احتمالاً در آسم، ایمن‌تر است | آنژین صدری، هیپرتانسیون، آریتمی | سمیت: برادی‌کاردی، خستگی، رویابینی، دست‌های سرد |
| • بوتوکسامین[1] | $\beta_1 < \beta_2$ مهار می‌کند | افزایش مقاومت محیطی | هیچ اندیکاسیون مصرف بالینی ندارد | سمیت: القاء آسم |

خلاصه: آنتاگونیست‌های سمپاتیکی (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| • پیندولول<br>• اسبوتولول<br>• کارتئولول<br>• بوپیندولول[1]<br>• اکسپرنولول[1]<br>• سلی‌پرولول[1]<br>• پنبوتولول | $\beta_1$ و $\beta_2$ با اثرات داخلی مقلد سمپاتیک (آگونیست نسبی) | کاهش فشارخون و کاهش خفیف ضربان قلب | فشارخون، آریتمی‌ها، میگرن، احتمالاً مانع وخامت برادی‌کاردی می‌شود | خوراکی. سمیت: خستگی، خواب و رویا بینی، دست‌های سرد |
| • کارودیلول<br>• مدروکسالول[1]<br>• بوسیندولول[1]<br>(مراجعه به لابتالول در بالا) | $\alpha_1 < \beta$ مهار می‌کند | | نارسایی قلبی | خوراکی. نیمه عمر طولانی. سمیت: خستگی |
| • اسمولول | $\beta_1 > \beta_2$ | بلوک خیلی کوتاه گیرنده $\beta$ قلبی | کنترل سریع فشارخون و آریتمی‌ها، تیروتوکسیکوز و ایسکمی میوکارد حین عمل جراحی | تنها تزریقی. نیمه‌عمر حدود ۱۰ دقیقه. سمیت: برادی‌کاردی، هیپرتانسیون |
| **مهارکننده‌های تیروزین هیدروکسیلاز** | | | | |
| • متی‌روزین | مهار تیروزین هیدروکسیلاز، کاهش ساخت دوپامین، نوراپی‌نفرین و اپی‌نفرین | کاهش فشارخون. احتمالاً باعث اثرات اکستراپیرامیدال در دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود (ناشی از کاهش دوپامین در CNS) | فئوکروموسیتوما | سمیت: علایم اکستراپیرامیدال، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، کریستالوری |

۱. در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد.

# بخش سوم: داروهای قلبی عروقی ـ کلیوی

فصل

# ۱۱ داروهای ضد فشارخون

## مطالعه مورد

بیمار مردی ۳۵ ساله است که با فشارخون ۱۵۰/۹۵ میلی‌متر جیوه مراجعه کرده است. در مجموع سالم است، زندگی کم‌تحرکی دارد، روزانه چند لیوان آبجو می‌نوشد و سیگار نمی‌کشد. دارای سابقه خانوادگی افزایش فشارخون است و پدر وی در سن ۵۵ سالگی به علت انفارکتوس قلبی در گذشته است. در معاینات بالینی، در حد متوسط چاق به نظر می‌رسد. کلسترول توتال وی ۲۲۰ و کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در خون وی، ۴۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر می‌باشد. گلوکز خون وی در وضعیت ناشتا ۱۰۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر است. عکس از قفسه سینه طبیعی است. الکتروکاردیوگرام مؤید بزرگ شدن بطن چپ می‌باشد. جهت درمان این فرد چه اقدامی انجام می‌دهید؟

فشارخون بالا شایع‌ترین بیماری قلبی عروقی است. در بررسی که در سال ۲۰۰۹ انجام شد، ۲۸٪ بالغین و ۶۰٪ سالمندان ۶۵ سال یا بیشتر آمریکا دچار عارضه فشار خون بالا بودند. شیوع آن با سن، نژاد، تحصیلات و بسیاری متغیرهای دیگر، تغییر می‌کند. براساس برخی از مطالعات، ۸۰-۶۰ درصد مردان و زنان تا سن ۸۰ سالگی دچار فشارخون بالا می‌شوند. بالابودن فشارخون شریانی به مدت طولانی به عروق خونی کلیه، قلب و مغز آسیب رسانده و به افزایش بروز نارسایی کلیوی، بیماری کرونری، نارسایی قلبی، دمانس (زوال عقلی) و سکته مغزی می‌انجامد. بررسی‌ها نشان داده است، که پایین آوردن مؤثر فشارخون، از طریق دارو از آسیب به عروق خونی جلوگیری کرده و میزان مرگ و میر و بار بیماری را کاهش می‌دهد. متأسفانه، بررسی‌های متعدد نشان می‌دهند که تنها یک سوم تا نصف آمریکایی‌های مبتلا به فشارخون بالا، کنترل فشارخون مناسب دارند. داروهای مؤثر بسیاری موجود می‌باشند که آگاهی از مکانیسم‌های ضد فشارخون و جایگاه‌های عمل آن‌ها اجازه می‌دهد پیش‌بینی درستی از کارآیی و سمیت آن‌ها داشته باشیم. در نتیجه، استفاده منطقی از این داروها، به تنهایی یا در ترکیب با داروهای دیگر، می‌تواند با حداقل خطر سمیت جدی در اغلب بیماران، فشارخون را پایین آورد.

# فشارخون بالا و تنظیم فشارخون

## تشخیص

تشخیص فشارخون بالا برپایه بالابودن فشارخون در چندین مرتبه اندازه‌گیری فشارخون تأیید می‌شود (جدول ۱-۱۱). تشخیص، عمدتاً در پیش‌بینی عواقب در بیماران اهمیت دارد و به ندرت هنگام تشخیص، علت فشارخون بیان می‌شود.

مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از آن است که خطر آسیب به کلیه، قلب و مغز مستقیماً با میزان افزایش فشارخون مرتبط است. فشارخون (فشارخون $\frac{۱۴۰}{۹۰}$ میلی‌متر جیوه)، خطر آسیب به انتهای ارگان[1] را افزایش می‌دهد. از $\frac{۱۱۵}{۷۵}$ میلی‌متر جیوه خطر بیماری قلبی عروقی با هر $\frac{۲۰}{۱۰}$ میلی‌متر جیوه افزایش در محدوده فشارخون، دو برابر می‌شود. هر دو نوع افزایش فشارخون سیستولیک و دیاستولیک با آسیب به انتهای ارگان‌ها، همراهی دارد، افزایش فشارخون به اصطلاح منحصراً سیستولیک، چندان خوش‌خیم نمی‌باشد. خطرات (و بنابراین فوریت پایه‌ریزی درمان) ـ متناسب با مقدار افزایش فشارخون، افزایش می‌یابد. خطر بروز آسیب اندام انتهایی در هر سطحی از فشارخون و در هر سنی، در آمریکایی‌های آفریقایی بالاتر و در زنان پیش از یائسگی نسبتاً کم‌تر از مردان است. دیگر فاکتورهای خطر مثبت عبارتند از: سیگارکشیدن، سندرم متابولیک، چاقی، دیس‌لیپیدمی، دیابت، وجود تظاهرات آسیب انتهای ارگان‌ها در زمان تشخیص، سابقه فامیلی بیماری قلبی ـ عروقی.

باید متذکر شد که تشخیص فشارخون بستگی به اندازه‌گیری فشارخون دارد و نه علائمی که توسط بیمار گزارش می‌شود. در حقیقت، فشارخون معمولاً بدون علامت است زمانی که آسیب کامل اندام انتهایی نزدیک باشد و یا قبلاً اتفاق افتاده باشد.

**جدول ۱-۱۱ طبقه‌بندی فشارخون بالا براساس میزان فشارخون**

| گروه | فشار سیستولیک/ دیاستولیک (mmHg) |
|---|---|
| طبیعی | <۱۲۰/۸۰ |
| پیش فشارخون بالا (Hypertension) | ۱۲۰-۱۳۵/۸۰-۸۹ |
| فشارخون بالا | ≥۱۴۰/۹۰ |
| مرحله ۱ | ۱۴۰-۱۵۹/۹۰-۹۹ |
| مرحله ۲ | ≥۱۶۰/۱۰۰ |

From the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. JAMA 2003; 289: 2560.

## علل فشارخون بالا

تنها در ۱۵-۱۰٪ از بیماران می‌توان یک علت خاص برای فشارخون بالا پیدا کرد. موارد افزایش فشارخون که علت خاصی جهت آنها یافت شود با عنوان **افزایش فشارخون اولیه (Primary)** یا **اساسی (Essential)** و در صورت وجود علت، **افزایش فشارخون ثانویه (Secondry)**، نامیده می‌شود. با این وجود، بررسی علل خاص در هر بیمار با اهمیت است زیرا بعضی از آنها به درمان جراحی مشخص پاسخ می‌دهند. این علل عبارتند از: تنگی شریان کلیوی، کوارکتاسیون آئورت، فئوکروموسیتوم، بیماری کوشینگ و آلدوسترونیسم اولیه.

در اغلب موارد، بالارفتن فشارخون همراه با یک افزایش کلی در مقاومت به جریان خون در آرتریول‌هاست، در حالی که برون‌ده قلبی معمولاً طبیعی است. بررسی‌های دقیق در زمینه عملکرد سیستم عصبی خودکار، رفلکس‌های بارورسپتوری، سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون و کلیه نتوانسته‌اند اختلالی را به عنوان علت افزایش مقاومت عروقی محیطی در فشارخون اولیه شناسایی کنند. بنابراین به نظر می‌رسد، افزایش فشارخون در اغلب موارد ناشی از مجموعه‌ای از اختلالات (چند عاملی) می‌باشد. شواهد اپیدمیولوژیک مبین نقش عوامل ژنتیک، استرس‌های روانی و محیطی و فاکتورهای تغذیه‌ای (افزایش دریافت نمک و کاهش دریافت پتاسیم یا کلسیم) در بروز فشارخون بالا می‌باشد. افزایش فشارخون با بالارفتن سن، در جوامعی که سدیم مصرفی روزانه آنها کم است رخ نمی‌دهد. به نظر می‌رسد احتمال بروز افزایش فشار خون در بیماران با فشارخون متغیر بیش از افراد سالم پس از دریافت سدیم، می‌باشد.

تأثیر وراثت در بروز فشارخون اولیه حدود ۳۰٪ تخمین زده شده است. جهش در ژن‌های متعدد از علل متنوع اما نادر فشارخون بالا هستند. به نظر می‌رسد تنوع عملکردی ژن‌های آنژیوتانسینوژن، آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)، گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک و آدوسین $\alpha$ ($\alpha$ adducin) (یک پروتئین اسکلت سلولی) با بعضی موارد فشارخون اولیه ارتباط داشته باشد.

1- End-organ damage

## تنظیم طبیعی فشارخون

براساس تعادل هیدرولیک، فشارخون شریانی (BP)[1] مستقیماً متناسب با حاصل ضرب جریان خون (برون‌ده قلبی CO[2]) در مقاومت به عبور خون از آرتریول‌های پیش مویرگی (مقاومت عروقی محیطی PVR[3]) است:

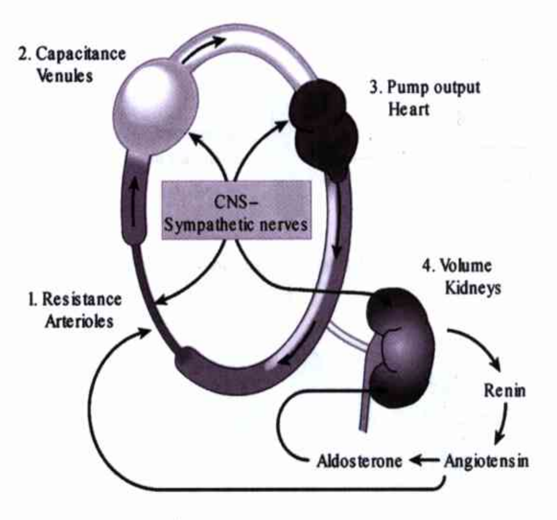
$$BP = CO \times PVR$$

از نظر فیزیولوژیک، فشارخون هم در افراد سالم و هم در مبتلایان به فشارخون بالا، توسط تنظیم لحظه به لحظه برون‌ده قلبی و مقاومت عروق محیطی حفظ می‌گردد. این اعمال در ۳ جایگاه آناتومیک اعمال می‌شود (شکل ۱-۱۱)؛ آرتریول‌ها، ونول‌های پس مویرگی (عروق ذخیره‌کننده) و قلب. چهارمین جایگاه آناتومیک کنترل، کلیه است که با تنظیم حجم مایع داخل عروقی، فشارخون را حفظ می‌کند. برآیند رفلکس‌های بارورسپتوری که به واسطه اعصاب خودکار ایجاد می‌شود، همراه با مکانیسم‌های هومورال از جمله سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون، عملکرد این ۴ جایگاه کنترل را هماهنگ کرده و فشارخون طبیعی را حفظ می‌نماید. در نهایت، رهاسازی موضعی مواد مؤثر بر عروق[4] از اندوتلیوم عروقی نیز ممکن است در تنظیم مقاومت عروقی دخیل باشد. به عنوان مثال، اندوتلین ـ ۱ (فصل ۱۷ را ببینید) عروق خونی را تنگ کرده و اکسید نیتریک (فصل ۱۹ را ببینید) آنها را گشاد می‌کند.

فشارخون در یک بیمار مبتلا به فشارخون بالا توسط همان مکانیسم‌هایی که در افراد واجد فشارخون طبیعی عمل می‌کنند، کنترل می‌شود. تنظیم فشارخون در مبتلایان به فشارخون بالا از آن جهت با افراد سالم (از نظر فشارخون) تفاوت دارد که به نظر می‌رسد، بارورسپتورها و سیستم‌های کلیوی کنترل حجم و فشارخون در این افراد در سطح بالاتری از فشارخون تنظیم شده باشند. تمام داروهای ضد فشارخون با تداخل با این مکانیسم‌های طبیعی (که در ادامه می‌آیند) عمل می‌کنند.

### A. رفلکس بارورسپتوری وضعیتی[5]

رفلکس‌های بارورسپتوری مسئول تنظیمات سریع و لحظه به لحظه فشارخون هستند، مثلاً در تغییر وضعیت از حالت خوابیده به ایستاده (شکل ۲-۱۱). نورون‌های سمپاتیک مرکزی که از ناحیه وازوموتور بصل‌النخاع منشأ می‌گیرند با تغییر تونیسیته فعال می‌شوند. بارورسپتورهای کاروتید با کشش دیواره‌های عروق توسط فشار داخلی (فشارخون شریانی) تحریک می‌شوند. فعال‌شدن بارورسپتور فعالیت سمپاتیک مرکزی را مهار می‌کند. بالعکس، کاهش کشیدگی دیواره موجب کاهش فعالیت



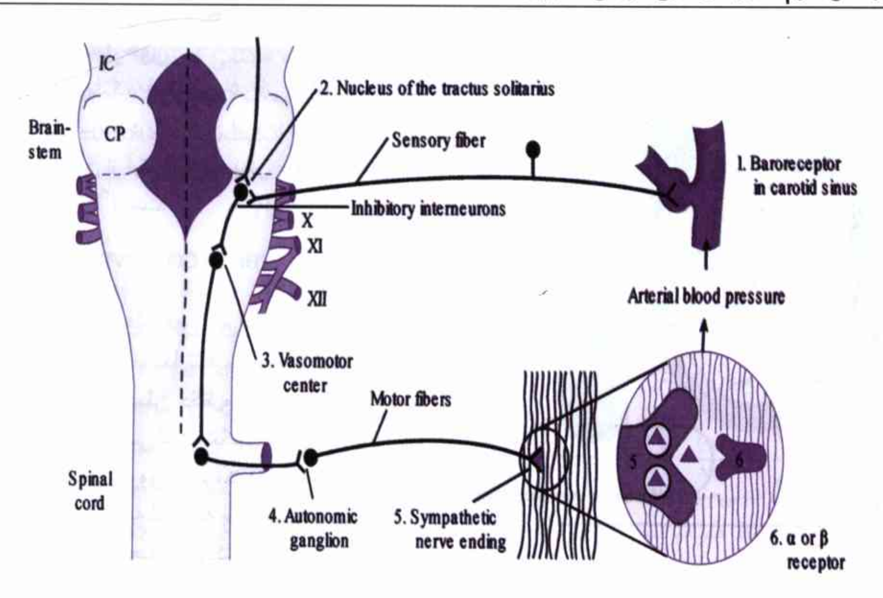

**شکل ۱-۱۱.** جایگاه‌های آناتومیک کنترل فشارخون.

بارورسپتور می‌شود، بنابراین هنگامی که فرد از وضعیت خوابیده به ایستاده در آید، در اثر تجمع خون در وریدهای زیرسطح قلب و کاهش کشش دیواره عروق، گیرنده‌های بارورسپتور کاهش فشارخون را حس کرده و مهار سیستم سمپاتیک برطرف می‌شود. که از طریق پایانه‌های عصبی سمپاتیک عمل می‌کند.افزایش رفلکسی خروجی سمپاتیک سبب افزایش مقاومت عروق محیطی (تنگی آرتریول‌ها) و برون‌ده قلبی (تحریک مستقیم قلب و تنگ‌شدن عروق ذخیره‌کننده که بازگشت وریدی به قلب را افزایش می‌دهد) از طریق انتهاهای عصبی سمپاتیک می‌گردد و بنابراین فشارخون را به حالت طبیعی باز می‌گرداند. این رفلکس بارورسپتوری در پاسخ به هر پدیده‌ای که فشار شریانی را پایین آورد مانند کاهش اولیه مقاومت عروق محیطی (مثلاً ناشی از یک عامل گشادکننده عروقی) یا کاهش حجم داخل عروقی (مثلاً به علت خونریزی یا از دست‌رفتن نمک و آب از کلیه) نیز فعال می‌شود.

### B. پاسخ کلیوی به کاهش فشارخون

کلیه، با کنترل حجم خون عمدتاً مسئول کنترل درازمدت فشارخون است. کاهش فشار خونرسانی به کلیه سبب توزیع مجدد جریان خون در کلیه و افزایش بازجذب آب و نمک

1- Blood pressure
2- Cardiac output
3- Peripheral vascular resistance
4- Vasoactive
5- Postural baroreflex




**شکل ۲-۱۱.** قوس رفلکسی بارورسپتوری. IC= کولیکولوس قدامی؛ CP= پرانکل مغزی.

می‌گردد. به علاوه، کاهش فشار در آرتریول‌های کلیوی نیز مانند فعالیت اعصاب سمپاتیک (از طریق گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک) تولید رنین را تحریک کرده که این هم به نوبه خود تولید آنژیوتانسین II را افزایش می‌دهد (شکل ۱-۱۱ و فصل ۱۷ را ببینید). آنژیوتانسین II سبب ۱) تنگی مستقیم عروق مقاومت‌کننده و ۲) تحریک سنتز آلدوسترون در قشر آدرنال که بازجذب کلیوی سدیم و حجم خون داخل عروقی را افزایش می‌دهد. وازوپرسین آزاد شده از غده هیپوفیز خلفی نیز با توانایی خود در تنظیم بازجذب آب توسط کلیه، نقش مهمی را در حفظ فشارخون ایفا می‌نماید (فصول ۱۵ و ۱۷ را ببینید).

## فارماکولوژی پایه داروهای ضد فشارخون

تمام عوامل ضد فشارخون بر یک یا چند جایگاه از ۴ جایگاه آناتومیک کنترل (که در شکل ۱-۱۱ نشان داده شده‌اند) عمل کرده و اثرات خود را از طریق تداخل با مکانیسم‌های طبیعی کنترل فشارخون اعمال می‌کنند. یک دسته‌بندی مفید، این عوامل، را براساس جایگاه تنظیمی اصلی یا مکانیسم عمل آنها طبقه‌بندی می‌کند (شکل ۳-۱۱). داروهای هر دسته به علت مکانیسم‌های عمل یکسان، طیف مشابهی از سمیت را ایجاد می‌کنند. این دسته‌های داروئی عبارتند از:

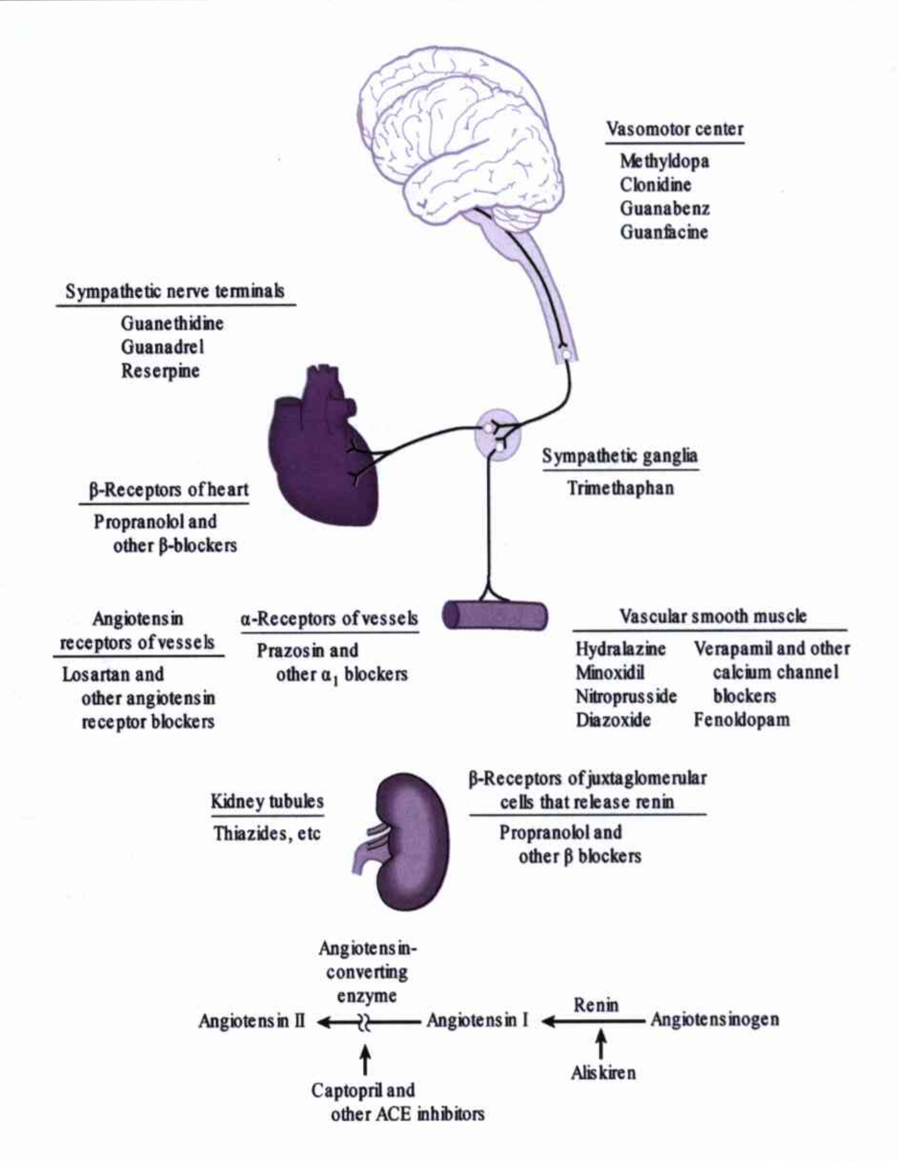
۱. **دیورتیک‌ها،** (مدرها) که با تخلیه بدن از سدیم و کاهش حجم خون و شاید با مکانیسم‌های دیگر فشارخون را پایین می‌آورند.

۲. **عوامل فلج‌کننده سمپاتیک،** که با کاهش مقاومت عروقی محیطی، مهار عملکرد قلبی و افزایش ذخیره وریدی در عروق ذخیره کننده فشارخون را پایین می‌آورند (دو اثر آخر، برون‌ده قلبی را کاهش می‌دهند). این عوامل براساس جایگاه‌های عمل اصلی آنها در قوس رفلکس سمپاتیک به زیر گروه‌هایی تقسیم می‌شوند (ادامه را ببینید).

۳. **متسع‌کننده‌های عروقی مستقیم،** (وازودیلاتورهای مستقیم) که با شل‌کردن عضله صاف عروقی و بنابراین گشادکردن عروق مقاومت‌کننده و نیز افزایش قابلیت اتساع عروق به درجات مختلف، فشار را کاهش می‌دهند.

۴. **عواملی که تولید یا عمل آنژیوتانسین را مسدود می‌کنند** و بنابراین مقاومت عروق محیطی و (یا بالقوه) حجم خون را کاهش می‌دهند.

این حقیقت که این گروه‌های دارویی با مکانیسم‌های متفاوتی عمل می‌کنند اجازه می‌دهد داروهای دو یا چند گروه با هم ترکیب شده و کارآیی افزایش و در بعضی موارد سمیت کاهش یابد (کادر فشارخون بالای مقاوم به درمان و درمان چند دارویی را ببینید).




**شکل ۳-۱۱.** جایگاه‌های عمل دسته‌های عمده داروهای ضد فشارخون.

## داروهایی که تعادل سدیم و آب را تغییر می‌دهند

سال‌هاست پی برده‌اند که محدودیت نمک رژیم غذایی فشارخون را در بیماران مبتلا به فشارخون بالا کاهش می‌دهد. با ابداع دیورتیک‌ها تصور می‌شد از اهمیت محدودیت سدیم کاسته شود. با وجود این، در حال حاضر توافق عمومی وجود دارد که کنترل فشارخون با رژیم غذایی، یک ابزار درمانی نسبتاً غیرعارضه‌دار و حتی پیشگیری‌کننده است. حتی محدودیت متوسط نمک رژیم غذایی، فشارخون را (البته به درجات مختلفی) در بسیاری از مبتلایان به فشارخون بالا کاهش می‌دهد.

## فشارخون بالای مقاوم به درمان و درمان چند دارویی

درمان تک دارویی فشارخون بالا (استفاده از یک دارو) از آن نظر مطلوب است که پذیرش آن توسط بیماران بهتر بوده، هزینه آن پایین‌تر و در بعضی افراد عوارض جانبی آن نیز کم‌تر است. با وجود این، اکثر بیماران مبتلا به فشارخون بالا به دو یا چند دارو که ترجیحاً با مکانیسم متفاوتی عمل می‌کنند، نیازمندند (درمان چند دارویی). براساس برخی از تخمین‌ها، تا حدود ۴۰ درصد از بیماران، ممکن است حتی طی درمان با دو دارو نیز، پاسخ کافی را نشان ندهند. این موارد اصطلاح "فشارخون بالای مقاوم" (Resistant hypertension) خوانده می‌شوند. بعضی از بیماران در واقع مبتلا به فشارخون ثانویه هستند که تشخیص داده نشده‌اند ولی اغلب آنها جهت درمان نیازمند دریافت ۳ یا تعداد بیشتری دارو می‌باشد.

منطق‌های استفاده از درمان چند دارویی این است که اکثر داروها برای حفظ فشارخون باعث القای مکانیسم‌های تنظیم‌کننده جبرانی می‌شوند (شکل‌های ۷-۶ و ۱-۱۱ را ببینید) که می‌تواند تأثیر آنها را به طور قابل توجهی کاهش دهند. به عنوان مثال، از آنجایی که مقدار کافی هیدرالازین سبب کاهش قابل توجه مقاومت عروق محیطی می‌گردد، ابتدا افتی در فشار متوسط شریانی ایجاد می‌شود که یک پاسخ قوی به صورت تاکی‌کاردی جبرانی و احتباس نمک و آب را برمی‌انگیزد (شکل ۴-۱۱). در نتیجه برون‌ده قلبی به حدی افزایش می‌یابد که قادر است اثر هیدرالازین را تقریباً به طور کامل از بین ببرد. اضافه‌کردن یک مسدودکننده $\beta$ از تاکی‌کاردی و اضافه‌کردن یک مدر (مانند هیدروکلروتیازید) نیز از احتباس آب و نمک جلوگیری می‌نماید. هر سه دارو، حساسیت دستگاه قلبی ـ عروقی را نسبت به تأثیر یکدیگر نیز افزایش می‌دهند.

دلیل دوم آن است که برخی داروها، تأثیر حداکثری متوسطی دارند اما کاهش مرگ و میر در درازمدت، کاربرد آنها را توجیه می‌کند. بسیاری از مطالعاتی که روی مهارکننده‌های ACE انجام شده، نشان داده که حداکثر میزان کاهش فشارخون کمتر از ۱۰mmHg است. در بیمارانی که در مرحله دوم فشارخون بالا هستند (فشارخون >۱۶۰/۱۰۰mmHg) این میزان برای جلوگیری از همه عوارض فشارخون بالا، ناکافی است اما مهارکننده‌های ACI منافع بلندمدتی در پیشگیری یا کاهش بیماری کلیوی در بیماران دیابتی و نیز کاهش نارسایی قلبی دارند. نهایتاً، عوارض بسیاری از این داروها، به کارگیری آنها با دوز حداکثر را محدود می‌کند.

در بالین، زمانی که فشارخون بالا به یک نوع دارو به اندازه کافی پاسخ نمی‌دهد، داروی دوم از گروهی متفاوت با مکانیسم اثر و آثار سمی متفاوت اضافه می‌شود. اگر پاسخ هنوز ناکافی باشد داروی سوم در صورتی که بیمار پذیرش آن را داشته باشد، ممکن است اضافه گردد. در صورتی که ۳ دارو (اغلب شامل یک دیورتیک)، کافی نباشد. سایر علل پرفشاری خون مقاوم نظیر افزایش جذب سدیم، مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی یا داروهای محرک یا وجود پرفشاری خون ثانویه بایستی مورد توجه قرار گیرد. در برخی موارد، ممکن است مصرف یک داروی اضافی دیگر ضروری باشد.

## مکانیسم‌های عمل و اثرات همودینامیک مدرها

مدرها، عمدتاً با تخلیه ذخایر سدیم بدن فشارخون را پایین می‌آورند. مدرها در ابتدا، با کاهش حجم خون و برون‌ده قلبی، فشارخون را پایین می‌آورند، هرچند ممکن است مقاومت عروقی محیطی، افزایش یابد. پس از ۸-۶ هفته، برون‌ده قلبی به حالت طبیعی بر می‌گردد در حالی که مقاومت عروقی محیطی کاهش می‌یابد. اعتقاد بر آن است که سدیم با افزایش سختی عروق و فعالیت اعصاب در ایجاد مقاومت عروقی دخیل است. این آثار که احتمالاً ناشی از افزایش معاوضه سدیم ـ کلسیم و در نتیجه افزایش کلسیم داخل سلولی می‌باشد، و با مصرف مدرها یا محدودیت نمک برطرف می‌شود.

مدرها در اغلب بیماران در کاهش فشارخون به اندازه ۱۵-۱۰ میلی‌متر جیوه مؤثر بوده و غالباً به تنهایی، جهت کنترل فشارخون اولیه خفیف تا متوسط کافی هستند. در فشارخون‌های شدیدتر، مدرها همراه با داروهای تضعیف‌کننده سمپاتیک و گشادکننده عروقی استفاده می‌شوند تا احتباس سدیمی ناشی از این عوامل را کنترل کنند. پاسخ‌دهی عروقی یعنی، توانایی تنگ یا گشادشدن عروق با داروهای فلج‌کننده سمپاتیک و متسع‌کننده‌های عروقی از بین می‌رود به گونه‌ای که سیستم عروقی به یک لوله غیرقابل انعطاف تبدیل می‌شود. در این شرایط فشارخون نسبت به حجم خون بسیار حساس است. بنابراین، اگر زمانی که جهت کنترل فشارخون شدید، داروهای متعدد مصرف می‌شوند، حجم خون ۹۵٪ میزان طبیعی باشد فشارخون می‌تواند به خوبی کنترل شود، ولی اگر حجم خون به

۱۰۵٪ میزان طبیعی برسد فشارخون بیش از حد کنترل بالا می‌رود.

## استفاده از مدرها

جایگاه عمل داروهای مدر مختلف در کلیه و فارماکوکیتیک آنها در فصل ۱۵ آمده است. مدرهای تیازیدی در اغلب مبتلایان به افزایش فشارخون خفیف تا متوسط با عملکرد طبیعی کلیه‌ها و قلب مناسب می‌باشند. اگرچه که تمام تیازیدها فشارخون را کاهش می‌دهند اما مصرف کلروتالیدون نسبت به سایر داروها ارجح‌تر است زیرا بروز مشکلات قلبی و عروقی ناشی از آن در کارآزمایی‌های بالینی زیادی نشان داده شده است. کلروتالیدون نسبت به هیدروکلروتیازید بسیار مؤثر است زیرا نیمه عمر آن بسیار طولانی‌تر است. مدرهای قوی‌تر (مانند عوامل مؤثر بر قوس هنله) از قبیل فورزماید[1] در فشارخون شدید (زمانی که داروهای متعدد با خواص احتباس سدیم استفاده می‌شوند)، در نارسایی کلیوی (زمانی که سرعت پالایش گلومرولی کمتر از ۳۰ یا ۴۰ میلی‌متر در دقیقه باشد) و در نارسایی قلبی و سیروز که احتباس سدیم قابل توجه است، ضروری می‌باشند.

مدرهای نگهدارنده پتاسیم هم در اجتناب از تخلیه پتاسیم بیش از حد، و هم در تقویت اثر دفع ادراری سدیم دیگر مدرها مفیدند. به ویژه آنتاگونیست‌های گیرنده آلدوسترون نیز بر عملکرد قلبی در افراد مبتلا به نارسایی قلبی اثر مطلوبی دارند.

بعضی از ویژگی‌های فارماکوکینتیک و دوز شروع و دوز نگهدارنده معمول هیدروکلروتیازید در جدول ۲-۱۱ آمده است. گرچه مدرهای تیازیدی در مقادیر بالا (تا ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم از هیدروکلروتیازید) سدیم بیشتری دفع می‌کنند اما هنگامی که به تنهایی مورد استفاده قرار می‌گیرند، مقادیر پایین‌تر (۵۰-۲۵ میلی‌گرم) نیز به اندازه مقادیر بالاتر، اثر ضدفشارخونی اعمال می‌کنند. برخلاف تیازیدها، پاسخ فشارخون به مدرهای مؤثر بر قوس، در مقادیر بسیار بالاتر از مقدار درمانی معمول آنها همچنان افزایش می‌یابد.

## سمیت مدرها

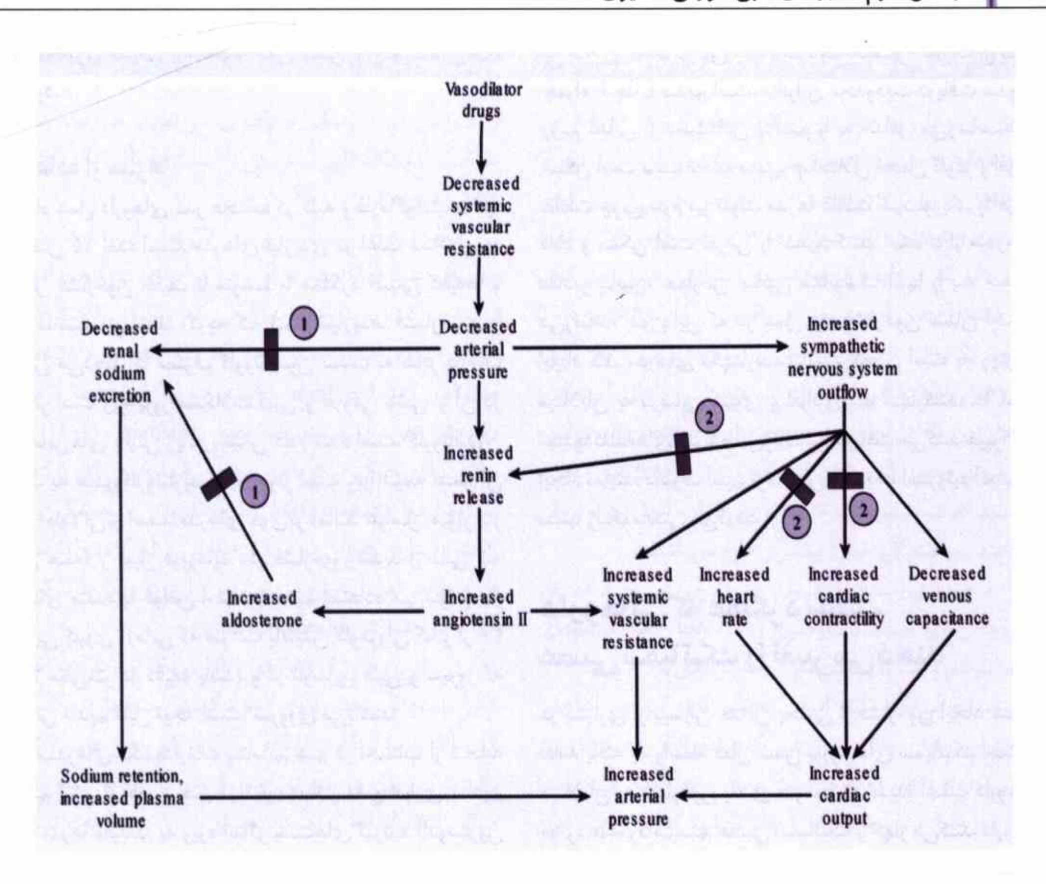
عارضه جانبی شایع مدرها در درمان فشارخون، (به جز مدرهای نگهدارنده پتاسیم) تخلیه پتاسیم است. گرچه درجات خفیف هیپوکالمی در بسیاری از بیماران به خوبی تحمل می‌شود اما هیپوکالمی می‌تواند در افرادی که دیگوکسین دریافت می‌کنند، مبتلایان به آریتمی مزمن یا مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد یا اختلال عملکرد بطن چپ خطرناک باشد. از دست‌دادن پتاسیم همراه با جذب سدیم است، بنابراین محدودیت دریافت سدیم در رژیم غذایی از دست‌دادن پتاسیم را به حداقل می‌رساند. مدرها ممکن است سبب تخلیه منیزیوم، اختلال تحمل گلوکز و افزایش غلظت چربی سرم نیز شوند. مدرها غلظت اسید اوریک را افزایش داده و ممکن است نقرس را تشدید کنند. استفاده از مدرها در مقادیر پایین، عوارض جانبی متابولیک آنها را به حداقل می‌رساند، بدون این که در عمل ضد فشارخون نشان اختلال ایجاد کند. مدرهای نگهدارنده پتاسیم ممکن است به ویژه در مبتلایان به نارسایی کلیوی و افرادی که مهارکننده ACE یا مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین دریافت می‌کنند هیپرکالمی ایجاد نمایند، مصرف اسپیرنولاکتون (که یک استروئید است) نیز سبب ژنیکوماستی می‌گردد.

# داروهایی که عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک را تغییر می‌دهند

در بسیاری از بیماران حداقل بخشی از فشارخون ایجاد شده و ادامه یافته به واسطه فعال شدن نورون‌های سمپاتیک است. در مبتلایان به فشارخون بالای متوسط تا شدید، اغلب داروهای مؤثر، عملکرد سیستم عصبی سمپاتیک را مهار می‌کنند. داروهای این گروه براساس جایگاهی که در آن، قوس رفلکس سمپاتیک را مختل می‌کنند دسته‌بندی می‌شوند (شکل ۲-۱۱). این دسته‌بندی عصبی ـ آناتومی، تفاوت‌های برجسته در اثرات قلبی عروقی داروها را توجیه کرده و به پزشک اجازه می‌دهد تداخلات این داروها با یکدیگر و با دیگر داروها را پیش‌بینی نماید.

هر دسته از داروهای فلج‌کننده سمپاتیک، الگوی مختلفی از سمیت ممکن را نشان می‌دهند. داروهایی که با عمل بر سیستم عصبی مرکزی فشارخون را پایین می‌آورند، تمایل به ایجاد خواب‌آلودگی و سرکوب ذهنی داشته و ممکن است اختلالات خواب (از جمله کابوس) ایجاد کنند. داروهایی که با مهار انتقال از طریق عقده‌های خودکار عمل می‌کنند (مهارکننده‌های گانگلیونی)، علاوه بر مهار شدید سمپاتیک، با مهار تنظیم پاراسمپاتیک نیز ایجاد عارضه می‌نماید و دیگر مورد استفاده قرار نمی‌گیرند. داروهایی که عمدتاً با کاهش رهاسازی نوراپی‌نفرین از نواحی انتهایی اعصاب سمپاتیک عمل می‌کنند، اثراتی مشابه مهار سمپاتیک ایجاد می‌کنند که عبارتند از: مهار انزال و افت فشارخون. این افت فشارخون در وضعیت ایستاده و به دنبال

1- Furosemide




**شکل ۴-۱۱.** پاسخ‌های جبرانی به متسع‌کننده‌های عروقی که پایه درمان ترکیبی با مسدودکننده‌های $\beta$ و مدرها محسوب می‌شوند ۱) این اثر با مدرها مهار می‌شود ۲) این اثر با مسدودکننده‌های $\beta$ مهار می‌گردد.

ورزش افزایش می‌یابد. داروهایی که گیرنده‌های آدرنرژیک پس‌سیناپسی را مسدود می‌کنند، بسته به این که به کدام دسته از گیرنده‌ها متصل می‌شوند، طیف اثر انتخابی‌تری دارند.

در نهایت، باید توجه داشت که **تمام** عواملی که با تغییر عملکرد سمپاتیک فشارخون را پایین می‌آورند می‌تواند از طریق مکانیسم‌هایی که مستقل از اعصاب آدرنرژیک عمل می‌کند، اثرات جبرانی را برانگیزند. بنابراین، اثر ضد فشارخونی هر یک از این عوامل در صورتی که به تنهایی مورد استفاده قرار گیرند ممکن است با احتباس سدیم توسط کلیه و افزایش حجم خون محدود گردد. به دلایل مذکور، داروهای ضد فشارخون تضعیف‌کننده سمپاتیک زمانی که همراه با یک مدر مصرف می‌شوند، بیشترین تأثیر را خواهند داشت.

## داروهای فلج‌کننده سمپاتیک با تأثیر مرکزی

داروهای فلج‌کننده سمپاتیک با اثر مستقیم، اولین بار به گونه‌ای فراگیر در درمان فشارخون بالا به کار گرفته شد. امروزه به جز کلونیدین، سایرین کاربردهای بسیار کمی دارند.

### مکانیسم‌ها و جایگاه‌های عمل

این عوامل، خروجی سمپاتیک از مراکز وازوپرسور در ساقه مغز را کاهش داده اما به این مراکز اجازه می‌دهند که حساسیت خود را به کنترل بارورسپتوری حفظ و یا حتی افزایش دهند. بر این اساس، اعمال ضد فشارخونی و عوارض وابسته به وضعیت بدن در مورد این داروها، عموماً کمتر از اثرات داروهایی

جدول ۲-۱۱ ویژگی‌های فارماکوکینتیک و دوز بعضی از داروهای ضد فشارخون خوراکی

| دارو | نیمه عمر (ساعت) | فراهمی ریستی (درصد) | دوز شروع پیشنهادی | محدوده دوز نگهدارنده معمول | نیاز به کاهش دوز در نارسایی کلیوی متوسط[1] |
|---|---|---|---|---|---|
| آملودیپین | ۳۵ | ۶۵ | ۲/۵mg/d | ۵-۱۰mg/d | خیر |
| آتنولول | ۶ | ۶۰ | ۵۰mg/d | ۵۰-۱۰۰mg/d | بله |
| بنازپریل | ۰/۶[2] | ۳۵ | ۵-۱۰mg/d | ۲۰-۴۰mg/d | بله |
| کاپتوپریل | ۲/۲ | ۶۵ | ۵۰-۷۵mg/d | ۷۵-۱۵۰mg/d | بله |
| کلروتالیدون | ۴۰-۶۰ | ۶۵ | ۲۵mg/d | ۲۵-۵۰mg/d | خیر |
| کلونیدین | ۸-۱۲ | ۹۵ | ۰/۲mg/d | ۰/۲-۱/۲mg/d | بله |
| دیلتیازم | ۳/۵ | ۴۰ | ۱۲۰-۱۴۰mg/d | ۲۴۰-۳۶۰mg/d | خیر |
| گوانتیدین | ۱۲۰ | ۳-۵۰ | ۱۰mg/d | ۲۵-۵۰mg/d | ممکن |
| هیدرالازین | ۱/۵-۳ | ۲۵ | ۴۰mg/d | ۴۰-۲۰۰mg/d | خیر |
| هیدروکلروتیازید | ۱۲ | ۷۰ | ۲۵mg/d | ۲۵-۵۰mg/d | خیر |
| لیزینوپریل | ۱۲ | ۲۵ | ۱۰mg/d | ۱۰-۸۰mg/d | بله |
| لوزارتان | ۱-۲[3] | ۳۶ | ۵۰mg/d | ۲۵-۱۰۰mg/d | خیر |
| متیل دوپا | ۲ | ۲۵ | ۱g/d | ۱-۲g/d | خیر |
| متوپرولول | ۳-۷ | ۴۰ | ۵۰-۱۰۰mg/d | ۲۰۰-۴۰۰mg/d | خیر |
| ماینوکسیدیل | ۴ | ۹۰ | ۵-۱۰mg/d | ۴۰mg/d | خیر |
| نبی‌ولول | ۱۲ | Nd[4] | ۵mg/d | ۱۰-۴۰mg/d | خیر |
| نفدیپین | ۲ | ۵۰ | ۳۰mg/d | ۳۰-۶۰mg/d | خیر |
| پرازوسین | ۳-۴ | ۷۰ | ۳mg/d | ۱۰-۳۰mg/d | خیر |
| پروپرنولول | ۳-۵ | ۲۵ | ۸۰mg/d | ۸۰-۴۸۰mg/d | خیر |
| رزرپین | ۲۴-۴۸ | ۵۰ | ۰/۲۵mg/d | ۰/۲۵mg/d | خیر |
| وراپامیل | ۴-۶ | ۲۲ | ۱۸۰mg/d | ۲۴۰-۴۸۰mg/d | خیر |

۱. کلیرانس کراتی‌نین ≤ ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه. بسیاری از این داروها، اگر کلیرانس به زیر ۳۰ میلی‌لیتر در دقیقه افت کند، حتماً نیاز به تنظیم دوز دارند.
۲. متابولیت فعال بنازپریل نیمه عمر ۱۰ ساعته دارد.
۳. متابولیت فعال لوزارتان نیمه عمر ۴-۳ ساعته دارد.
۴. Nd= تعیین نشده است.

است که مستقیماً بر نورون‌های سمپاتیک محیطی عمل می‌کنند.

**متیل‌دوپا** ($\alpha$-L متیل -۳ و ۴ دی‌هیدروکسی فنیل آلانین) آنالوگ L- دوپاست و به $\alpha$- متیل دوپامین و $\alpha$- متیل نوراپی‌نفرین تبدیل می‌شود. این مسیر به موازات سنتز نوراپی‌نفرین از دوپا که در شکل ۵-۶ نشان داده شده است پیش می‌رود. آلفا ـ متیل نوراپی‌نفرین در وزیکول‌های اعصاب آدرنرژیک ذخیره می‌شود و در آنجا به صورت استویکیومتریک[1] جایگزین نوراپی‌نفرین شده و با تحریک عصبی آزاد می‌گردد و با گیرنده‌های آدرنرژیک پس سیناپسی برهمکنش می‌کند. با این وجود، جایگزینی نوراپی‌نفرین با یک ناقل کاذب در نورون‌های محیطی مسئول اثر ضد فشارخونی متیل دوپا نیست، زیرا $\alpha$- متیل دوپای آزاد شده یک آگونیست مؤثر بر گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک است که سبب تنگی آرتریول‌ها و ونول‌ها به واسطه سمپاتیک محیطی می‌گردد. درحقیقت، به‌نظر می‌رسد عمل ضد فشارخونی متیل‌دوپا ناشی از تحریک گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک مرکزی توسط $\alpha$- متیل نوراپی‌نفرین یا $\alpha$- متیل دوپامین باشد.

اثر ضدفشارخونی **کلونیدین** که یک مشتق ۲- ایمیدازولین است، در جریان آزمایش این دارو به عنوان یک ضداحتقان موضعی بینی، کشف شد. تزریق داخل وریدی کلونیدین، افزایش مختصری در فشارخون ایجاد می‌کند که با افت فشارخون طولانی‌تری دنبال می‌گردد. پاسخ افزایش فشار، به علت تحریک مستقیم گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک در آرتریول‌ها می‌باشد. این دارو به عنوان یک آگونیست نسبی گیرنده‌های $\alpha$ دسته‌بندی

1- Stoichiometric

می‌شود چرا که اثرات تنگ‌کنندگی دیگر آگونیست‌های $\alpha$ را نیز مهار می‌کند.

شواهد قابل ملاحظه‌ای حاکی از آنند که اثر ضدفشارخونی کلونیدین در سطح گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک ساقه مغز اعمال می‌شود. اثر ضدفشارخونی کلونیدین در حیوانات، با تجویز مرکزی آنتاگونیست‌های $\alpha$ مهار می‌گردد. کلونیدین فعالیت (تون) سمپاتیک را کاهش، فعالیت پاراسمپاتیک را افزایش داده و به کاهش فشارخون و برادی‌کاردی می‌انجامد. کاهش فشار با کاهش سطوح کاتکولامین در گردش همراه است. این مشاهدات اظهار می‌کنند که کلونیدین مراکز وازوموتور ساقه مغز را به مهار ناشی از رفلکس‌های بارورسپتوری را حساس می‌کند.

بنابراین، مطالعات کلونیدین و متیل‌دوپا اظهار می‌دارند که نورون‌های آدرنرژیک مرکزی که رفلکس‌های بارورسپتوری را تعدیل می‌کنند در تنظیم طبیعی فشارخون دخیلند. کلونیدین و $\alpha$ ـ متیل نوراپی‌نفرین به گیرنده‌های $\alpha_2$ محکم‌تر از گیرنده‌های $\alpha_1$ متصل می‌شوند. همان گونه که در فصل ۶ ذکر شد، گیرنده‌های $\alpha_2$ در نورون‌های آدرنرژیک پیش سیناپسی و نیز بعضی جایگاه‌های پس سیناپسی قرار دارند. ممکن است کلونیدین و $\alpha$- متیل نوراپی‌نفرین در مغز عمل کرده و سبب کاهش آزادسازی نوراپی‌نفرین شوند. به علاوه، این داروها می‌توانند بر گیرنده‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک پس سیناپسی عمل کرده و فعالیت نورون‌های خاصی را مهار نمایند. در نهایت، کلونیدین به جایگاهی غیر از گیرنده آدرنرژیک **گیرنده ایمیدازول** نیز متصل می‌شود که این گیرنده نیز ممکن است اثرات ضد فشارخونی اعمال نماید.

متیل دوپا و کلونیدین اثرات همودینامیک مختصر متفاوتی ایجاد می‌کنند: کلونیدین ضربان قلب و برون‌ده قلبی را بیشتر از متیل دوپا پایین می‌آورد. این تفاوت نشان می‌دهد که این دو دارو جایگاه‌های عمل یکسانی ندارند. این داروها ممکن است بر دسته نورون‌های مختلفی در مراکز وازوموتور ساقه مغز عمل کنند.

**گوانابنز**[1] و **گوانفاسین**[2] داروهای ضد فشارخونی هستند که در مرکز عمل کرده و اثری مشابه کلونیدین در تحریک گیرنده آلفا آدرنرژیک مرکزی دارند. به نظر نمی‌رسد، این داروها مزیتی بیش از کلونیدین داشته باشند و لذا به ندرت مصرف می‌شوند.

## متیل‌دوپا

متیل‌دوپا در گذشته به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار می‌گرفت اما امروزه اغلب برای درمان افزایش فشارخون دوران حاملگی بکار می‌رود. این دارو عمدتاً با کاهش مقاومت عروقی محیطی فشارخون را پایین می‌آورد و کاهش ضربان قلب و برون‌ده قلبی ناشی از آن در افراد مختلف متفاوت است.

اغلب رفلکس‌های قلبی عروقی، با تجویز متیل‌دوپا دست نخورده باقی می‌مانند و افت فشارخون حاصل از آن زیاد به حفظ وضعیت ایستاده بستگی ندارد. گاهی به خصوص در بیمارانی که حجم از دست داده‌اند افت فشارخون وضعیتی (ارتواستاتیک) رخ می‌دهد. یک مزیت بالقوه متیل دوپا این است که مقاومت عروقی کلیه را کاهش می‌دهد.

**α-Methyldopa**
(α-methyl group in color)

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

خواص فارماکوکینتیک متیل‌دوپا در جدول ۲-۱۱ آمده است. متیل دوپا از طریق یک ناقل آمینواسیدهای حلقوی وارد مغز می‌شود. دوز خوراکی معمول متیل دوپا در عرض ۶-۴ ساعت، حداکثر اثر ضدفشارخونی خود را اعمال کرده و این اثر می‌تواند تا ۲۴ ساعت پایدار بماند. از آنجا که این اثر وابسته به تجمع و ذخیره یک متابولیت (آلفا ـ متیل نوراپی‌نفرین) در وزیکول‌های انتهاهای عصبی است، پس از ناپدیدشدن داروی تزریق شده از جریان خون نیز همچنان پایدار می‌ماند.

### سمیت

شایع‌ترین اثر نامطلوب متیل‌دوپا خواب‌آلودگی شدید به خصوص در اوایل درمان است. بیماران تحت درمان طولانی مدت ممکن است از ضعف قدرت ذهنی مداوم و اختلال تمرکز شکایت نمایند. کابوس، افسردگی، سرگیجه و علائم خارج هرمی ممکن است رخ دهند که نسبتاً ناشایعند. خروج شیر از پستان با افزایش ترشح پرولاکتین همراه بوده، می‌تواند هم در مردان و هم در زنان تحت درمان با متیل دوپا، رخ دهد. این سمیت احتمالاً به واسطه مهار مکانیسم‌های دوپامینرژیک در هیپوتالاموس است.

دیگر عارضه جانبی مهم متیل دوپا مثبت‌شدن تست کومبس (در ۲۰٪-۱۰ بیمارانی که بیش از ۱۲ ماه تحت درمان بوده‌اند) است که گاهی واکنش متقاطع[3] خون جهت تزریق را

1- Guanabenz
2- Guanfacine
3- Cross reaction

مشکل ساخته ندرتاً با آنمی همولیتیک و نیز هپاتیت و تب دارویی همراه است. قطع دارو معمولاً منجر به برطرف‌شدن سریع این اختلالات می‌گردد.

## کلونیدین

پایین آوردن فشارخون توسط کلونیدین ناشی از کاهش برون‌ده قلبی است که خود بعلت کاهش ضربان قلب و شل‌شدن عروق ذخیره‌کننده و نیز کاهش مقاومت عروقی محیطی می‌باشد.

Cl, NH, N, N, Cl

Clonidine

کاهش فشارخون شریانی توسط کلونیدین، با کاهش مقاومت عروقی کلیه و حفظ جریان خون کلیوی همراه است. کلونیدین نیز مانند متیل دوپا، فشارخون را در حالت درازکش کاهش داده و به ندرت سبب افت فشارخون وضعیتی می‌شود. اثر افزایش‌دهنده فشار کلونیدین به دنبال مصرف مقادیر درمانی از کلونیدین خوراکی مشاهده نمی‌شود اما مصرف بیش از حد آن، ممکن است فشار خون بالا را شدیداً افزایش دهد.

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

خواص فارماکویکنتیک تیپیک آن در جدول ۲-۱۱ آمده است. کلونیدین محلول در چربی بوده و به سرعت از جریان خون وارد مغز می‌شود. به علت نیمه عمر نسبتاً کوتاه کلونیدین خوراکی و این که اثر ضد فشارخونی آن مستقیماً به غلظت خونی آن مرتبط است، این دارو باید ۲ بار در روز (یا به صورت یک برچسب پوستی، ادامه را ببینید) تجویز شود تا فشارخون به طور متناسب کنترل گردد. با این وجود، برخلاف متیل دوپا، منحنی دوز ـ پاسخ کلونیدین به گونه‌ای است که مقادیر بالاتر آن مؤثرتر (و نیز سمی‌ترند) هستند.

فرآورده جلدی کلونیدین نیز موجود است که فشارخون را پس از یک بار استفاده به مدت ۷ روز پایین می‌آورد. به نظر می‌رسد این فرآورده خواب‌آلودگی کمتری نسبت به قرص‌های کلونیدین ایجاد می‌کند اما اغلب با واکنش‌های پوستی موضعی همراه است.

### سمیت

خشکی دهان و خواب‌آلودگی شایعند. هر دو اثر مرکزی وابسته به مقدار بوده و همزمان با اثر ضد فشارخونی دارو بروز می‌یابند.

کلونیدین نباید در بیمارانی که در معرض خطر افسردگی هستند تجویز شود و در صورت بروز افسردگی طی درمان، باید مصرف دارو قطع شود. درمان همزمان با ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای ممکن است اثر ضدفشارخونی کلونیدین را مهار کند. اعتقاد بر این است که این برهمکنش به علت اعمال مسدودکننده گیرنده $\alpha$- آدرنرژیک سه حلقه‌ای‌ها می‌باشد.

قطع کلونیدین به دنبال مصرف طولانی مدت به خصوص در مقادیر بالا (بیش از ۱ میلی‌گرم در روز)، می‌تواند به بحران فشارخون بالا بیانجامد که این بحران تهدیدکننده حیات به واسطه افزایش فعالیت عصبی سمپاتیک می‌باشد. پس از حذف ۱ یا دو دوز از دارو عصبانیت، تاکی‌کاردی، سردرد و تعریق بروز می‌یابد. به علت خطر بروز بحران افزایش فشارخون شدید به دنبال قطع ناگهانی کلونیدین، همه بیماران باید هشدارهای لازم در این زمینه را دریافت کنند. قطع دارو باید به تدریج صورت گیرد و طی این زمان دیگر عوامل ضد فشارخون جایگزین شوند. درمان بحران فشارخون بالا، شروع مجدد درمان با کلونیدین و تجویز عوامل مسدودکننده گیرنده $\beta$- آدرنرژیک می‌باشد.

## داروهای مسدودکننده عقده‌ای

داروهایی که تحریک نورون‌های خودکار پس عقده‌ای توسط استیل کولین را مسدود می‌کنند، از نظر تاریخی جزء اولین عواملی بودند که در درمان فشارخون بالا به کار گرفته شدند. اغلب این داروها به خاطر عوارض غیرقابل تحملی که به عمل اصلی آنها مربوط است، دیگر کاربردی در بالین ندارند (ادامه را ببینید).

مسدودکننده‌های عقده‌ای به صورت رقابتی گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی نورون‌های پس عقده‌ای را هم در عقده‌های سمپاتیک و هم پاراسمپاتیک مسدود می‌کنند. به علاوه، این داروها ممکن است مستقیماً کانال نیکوتینی استیل کولین را به شیوه مسدودکننده‌های نیکوتینی عصبی ـ عضلانی، بلوک نمایند.

عوارض جانبی مسدودکننده‌های عقده‌ای دقیقاً اثرات فارماکولوژیک شدت یافته آنها هستند. این اثرات هم شامل فلج سمپاتیک (افت فشارخون وضعیتی شدید و اختلال عملکرد جنسی) و هم فلج پاراسمپاتیک (یبوست، احتباس ادرار، وقوع گلوکوم، اختلال دید، خشکی دهان و غیره) می‌باشد. این عوارض

شدید علت عـمده مـنسوخ‌شدن مسـدودکننده‌های عـقده‌ای در درمان فشارخون بالا می‌باشد.

## داروهای مسدودکننده نورون‌های آدرنرژیک

این داروها با جلوگیری از رهاشدن فیزیولوژیک نوراپی‌نفرین از نورون‌های سمپاتیک پس عقده‌ای، فشارخون را پایین می‌آورند.

### گوانتیدین

گوانتیدین در مقادیر بالا می‌تواند فلج سمپاتیک عمیقی ایجاد نماید. بالابودن حداکثر کارآیی این عـامل سالهاست آن را بـه اصلی‌ترین درمان سرپایی فشارخون شدید تبدیل کرده است. به همین دلیل، گوانتیدین مـی‌تواند تـمام عـوارضـی کـه از قـطع فارماکولوژیک سمپاتیک انتظار می‌رود را ایجاد نماید که عبارتند از افت فشارخون وضعیتی قابل توجه، اسهال، و اختلال در انزال. گوانتیدین به خاطر این عوارض جانبی، در حال حاضر به ندرت مورد استفاده قرار می‌گیرد.

گوانتیدین بیش از حد قطبی است و نمی‌تواند وارد سیستم عصبی مرکزی شود. در نتیجه، ایـن دارو فـاقد اثـرات مـرکزی بسیاری از عوامل ضد فشارخون دیگر است که در این فصل شرح شده‌اند.

**گوانادرل**[1] یک داروی شبه گوانتیدین است که در ایالات متحده موجود می‌باشد. **بتانیدین**[2] **و دبریزوکوئین**[3] که جهت استفاده بالینی در ایالات متحده موجود نیستند مکـانیسم ضـد فشارخون مشابه گوانتیدین دارند.

#### A. مکانیسم و جایگاه‌های عمل

گوانتیدین آزادسازی نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب سمپاتیک را مهار می‌کند (شکل ۴–۶ را ببینید). این اثر احتمالاً مسئول بخش اعظم فلج سمپاتیکی است که در بیماران رخ می‌دهد. گوانتیدین با همان مکانیسم انتقال نوراپی‌نفرین (NET، برداشت مجدد) از عرض غشاء عصبی سمپاتیک انتقال می‌یابد، بنابراین بـرداشت مجدد برای عمل دارو ضروری می‌باشد. گوانتیدین بـا ورود بـه عصب، در وزیکول‌های ناقل تغلیظ شده و جایگزین نوراپی‌نفرین می‌گردد. از آنجایی که این دارو، جایگزین نوراپی‌نفرین می‌شود، سبب تخلیه تدریجی ذخـایر نـوراپـی‌نفرین در انـتهای اعـصاب می‌گردد.

از آنجا کـه بـرداشت مـجدد نـورونی بـرای عـمل کـاهش فشارخون گوانتیدین ضروری است، داروهایی که فرآیند برداشت کاتکولامین‌ها را مسدود می‌کنند و یا آنها را از پایانه عصبی بیرون می‌رانند (فصل ۶ را ببینید) اثر آن را مسدود می‌نمایند این داروها عبارتند از: کوکائین، آمـفتامین، ضـدافسـردگی‌های ۳ حـلقه‌ای، فنوتیازین‌ها و فنوکسی‌بنزآمین.

#### B. فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

به خـاطر نـیمه عـمر طـولانی ایـن دارو (۵ روز)، شـروع فـلج سمپاتیک تدریجی است (حداکـثر اثـر طـی ۲–۱ هـفته ایـجاد می‌شود) و فلج سمپاتیک پس از قطع درمان به مدت مشابهی پایدار می‌ماند. مقدار این دارو به طور معمول نباید در فواصلی کوتاه‌تر از ۲ هفته افزایش یابد.

#### C. سمیت

استفاده درمانی گوانـتیدین اغلب بـا افت فشـارخـون وضـعیتی علامتدار و افت فشارخون به دنبال ورزش همراه است، به ویژه زمانی که دارو در مقادیر بالا تجویز می‌شود. فلج سمپاتیک ناشی از گوانتیدین در مردان ممکن است با تأخیر در انـزال یـا انـزال برگشتی (به داخل مثانه) همراه باشد. گوانتیدین معمولاً سـبب اسهال می‌گردد که از افزایش تحرک دستگاه گوارش (به عـلت غلبه سمپاتیک در کنترل فعالیت عضله صاف روده‌ای) حـاصل می‌شود. برهمکنش گوانتیدین با دیگر داروها، ممکن است درمان آن را عارضه‌دار کند. عوامل مـقلد سـمپاتیک، حـتی در مـقادیر موجود در داروهای بدون نسخه، مـی‌توانـند در بـیماران تـحت درمان با گوانتیدین، فشارخون بالا ایجاد کنند. گوانتیدین به طور مشابهی می‌تواند با رهـاسازی کـاتکولامین‌ها در مـبتلایان بـه فئوکروموسیتوم، بحران فشارخون بالا به وجود آورد. زمانی که در بیماران تحت درمان با گوانتیدین ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای تجویز می‌شود، اثر ضدفشارخونی دارو کـاهش یـافته و مـمکن است فشارخون شدید در پی داشته باشد.

### رزرپین

رزرپین آلکالوئیدی است که از ریشه‌های یک گیاه هندی به نام Rauwolfia serpentina استخراج می‌شود. این ماده جوء اولین داروهای مؤثری بود که در مقیاس وسیع جهت درمان فشارخون بالا مورد استفاده قرار گرفت. این دارو در حال حاضر به علت دارا بودن عوارض جانبی مصرف بسیار کمی دارد.

1- Guanadrel
2- Bethanidine
3- Debrisoquin

**A. مکانیسم و جایگاه‌های عمل**

رزرپین توانایی وزیکول‌های مواد ناقل آمینرژیک در جذب و ذخیره‌کردن آمین‌های بیوژنیک را مهار می‌کند که این اثر احتمالاً به علت تداخل با ناقل وزیکولی همراه با غشا (VMAT، شکل ۴-۶ را ببینید) می‌باشد. این اثر در تمامی بدن رخ داده و به تخلیه نوراپی‌نفرین، دوپامین و سروتونین، هم در نورون‌های مرکزی و هم محیطی منجر می‌شود. گرانول‌های کرومافین مدولای آدرنال نیز از کاتکولامین‌ها تخلیه می‌شوند، اگر چه وسعت این تخلیه کمتر از وزیکول‌های نورون‌ها است. به نظر می‌رسد اثر رزرپین بر وزیکول‌های آدرنرژیک غیرقابل برگشت باشد زیرا مقادیر بسیار کم این دارو چندین روز به غشاهای وزیکولی متصل باقی می‌ماند.

تخلیه آمین‌های محیطی احتمالاً مسئول قسمت اعظم اثر ضدفشارخونی رزرپین است اما جزء مرکزی نیز نمی‌تواند کنار گذاشته شود. رزرپین به راحتی وارد مغز شده و با تخلیه ذخایر آمین مغزی سبب خواب‌آلودگی، افسردگی و علائم پارکینسونی می‌گردد.

رزرپین، در مقادیر پایین‌تر از مقدار مورد استفاده در درمان افزایش فشارخون خفیف، با ترکیب دو اثر کاهش برون‌ده قلبی و کاهش مقاومت عروق محیطی، فشارخون را نیز پایین می‌آورد.

**B. فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی**

جدول ۲-۱۱ را ببینید.

**C. سمیت**

رزرپین در مقادیر کمی که معمولاً تجویز می‌شود، افت فشارخون وضعیتی اندکی ایجاد می‌کند. اغلب اثرات ناخواسته رزرپین از اعمال آن بر مغز یا دستگاه گوارش حاصل می‌شوند.

مقادیر بالای رزرپین، مشخصاً خواب‌آلودگی، ضعف قدرت ذهنی، کابوس و افسردگی شدید ایجاد می‌کنند. گاهی این اثرات حتی در بیمارانی که مقادیر پایین دارو (۰/۲۵ میلی‌گرم در روز) دریافت می‌کنند نیز رخ می‌دهد. مقادیر کم معمول رزرپین، با شیوع بسیار کمتری اثرات خارج هرمی شبیه به بیماری پارکینسون ایجاد می‌کند که احتمالاً نتیجه تخلیه دوپامین به جسم مخطط می‌باشد. اگر چه این اثرات مغزی ناشایعند، اما باید تأکید شود که ممکن است در هر زمانی رخ دهند بیماران با سابقه افسردگی حتی ماهها پس از شروع درمان نباید رزرپین دریافت کنند و در صورت وقوع افسردگی دارو باید قطع گردد.

رزرپین اغلب اسهال خفیف و کرامپ‌های گوارشی ایجاد کرده و ترشح اسید معده را افزایش می‌دهد. این دارو احتمالاً نباید در بیماران با سابقه زخم معده تجویز گردد.

## آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک

جزئیات مربوط به فارماکولوژی داروهای مسدودکننده‌های گیرنده $\alpha$ و $\beta$ آدرنرژیک در فصل ۱۰ آمده است.

## داروهای مسدودکننده گیرنده‌های بتا ـ آدرنرژیک

اغلب داروهای مسدودکننده $\beta$ مورد آزمایش، در پایین آوردن فشارخون مؤثرند. خواص فارماکولوژیک بسیاری از این عوامل با پروپرانولول متفاوت است به گونه‌ای که ممکن است در شرایط بالینی ویژه، مزایایی برای آنها به ارمغان آورد.

### پروپرانولول

پروپرانولول اولین مسدودکننده گیرنده $\beta$ بود که نشان داده شد در فشارخون بالا و بیماری ایسکمیک قلبی مؤثر است. امروزه، تجویز سایر مهارکننده‌های بتا با اثرات قلبی انتخابی‌تر همچون متوپرولول و اتنولول، به میزان زیادی جایگزین پروپرانولول، شده است. تمام عوامل مسدودکننده گیرنده $\beta$ آدرنرژیک در پایین آوردن فشارخون در فشارخون بالای خفیف تا متوسط بسیار مفیدند. مسدودکننده‌های $\beta$ در فشارخون شدید، به خصوص در جلوگیری از تاکی‌کاردی رفلکسی که غالباً طی درمان با گشادکننده‌های عروقی مستقیم حاصل می‌شود، مفیدند. نشان داده شده است که مسدودکننده‌های $\beta$، مرگ و میر را پس از انفارکتوس قلبی و بعضی از آنها همچنین مرگ و میر را در مبتلایان به نارسایی قلبی کاهش می‌دهد و به خصوص در درمان فشارخون بالا در این بیماران سودمندند (فصل ۱۳ را ببینید).

**A. مکانیسم و جایگاه‌های عمل**

کارآیی پروپرانولول در درمان فشارخون بالا و نیز اکثر عوارض آن از انسداد غیرانتخابی گیرنده بتا منشأ می‌گیرد. پروپرانولول عمدتاً با کاهش برون‌ده قلبی، فشارخون را پایین می‌آورد. دیگر مسدودکننده‌های $\beta$ ممکن است بسته به انتخابی‌بودن آنها برای قلب و این که اثرات آگونیستی نسبی داشته باشند، به درجات مختلف برون‌ده قلبی یا مقاومت عروقی محیطی را کاهش دهند.

پروپرانولول تحریک تولید رنین توسط کاتکولامین‌ها (که به

واسطه گیرنده‌های $\beta_1$ اعمال می‌شود) را مهار می‌کند. احتمال دارد بخشی از اثر پروپرانولول به علت سرکوب سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون باشد. گرچه پروپرانولول در بیمارانی که فعالیت رنین پلاسمایی آنها بالاست بیشترین تأثیر را دارد، اما در مبتلایان به فشارخون بالا که فعالیت رنین طبیعی یا حتی پایین دارند نیز فشارخون را کاهش می‌دهد. مسدودکننده‌های بتا ممکن است بر گیرنده‌های بتا آدرنرژیک پیش سیناپسی محیطی نیز عمل کرده و فعالیت عصبی سمپاتیک را در تنگ‌کردن عروق سمپاتیک کاهش دهند.

پروپرانولول در موارد افزایش فشارخون خفیف تا متوسط، کاهش قابل توجهی در فشارخون ایجاد می‌کند، بدون این که افت فشارخون وضعیتی واضحی پدید آید.

**B. فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی**

جدول ۲-۱۱ را ببینید. برادی‌کاردی در حالت استراحت و کاهش ضربان قلب طی ورزش نشانه‌های اثر داروی مسدودکننده بتای پروپرانولول هستند و می‌توان از تغییرات این پارامترها به عنوان راهنمای تنظیم مقدار مصرفی استفاده نمود. پروپرانولول می‌تواند یک یا دو بار در روز تجویز شود. فرآورده‌های آهسته رهش آن نیز موجودند.

**C. سمیت**

عوارض اصلی پروپرانولول از انسداد گیرنده‌های بتای قلبی، عروقی یا برونشی حاصل می‌شوند و با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ آورده شده‌اند. مهم‌ترین این عوارض قابل پیش‌بینی که اثرات تشدید شده انسداد گیرنده $\beta_1$ هستند، در مبتلایان به برادی‌کاردی یا بیماری هدایتی قلب، و اثرات انسداد گیرنده $\beta_2$ که در بیماران مبتلا به آسم، نارسایی عروق محیطی و دیابت، بروز می‌یابد.

زمانی که پروپرانولول پس از مصرف منظم و طولانی مدت، قطع شود، بعضی بیماران "سندرم قطع"[1] را تجربه می‌کنند که به صورت عصبانیت، تاکی‌کاردی، افزایش شدت آنژین همراه با افزایش فشارخون تظاهر می‌یابد. سکته قلبی در تعداد کمی از بیماران گزارش شده است. گرچه احتمال بروز این عوارض کم است، اما پروپرانولول نباید به طور ناگهانی قطع شود. سندرم قطع ممکن است به علت افزایش تعداد یا حساسیت گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک باشد.

## متوپرولول[2] و آتنولول[3]

متوپرولول و آتنولول که دارای اثرات انتخابی قلبی هستند، از انواع داروهای بلوک‌کننده بتا هستند که به طور گسترده در درمان فشارخون، تجویز می‌شوند. قدرت متوپرولول در مهار تحریک گیرنده‌های $\beta_1$ آدرنرژیک مانند گیرنده‌های قلبی تقریباً با پروپرانولول برابر است اما در انسداد گیرنده‌های $\beta_2$ ۵۰ تا ۱۰۰ برابر کمتر از پروپرانولول است. انتخابی‌بودن نسبی آن برای قلب ممکن است در درمان بیماران فشار خونی که از آسم، دیابت یا بیماری عروق محیطی نیز رنج می‌برند، سودمند باشد. هر چند میزان این انتخابی‌بودن مطلق نمی‌باشد ولی متوپرولول در مقایسه با دوزهایی از پروپرانولول که اثرات یکسانی در مهار گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta_1$ دارند، اثرات تنگ‌کنندگی برونش کمتری دارد. متوپرولول عمدتاً از طریق CYP2D6 متابولیزه شده و متابولیسم گذر اول بالایی دارد. نیمه عمر آن نسبتاً کم است (۴ تا ۶ ساعت) ولی انواع آهسته‌رهش آن را می‌توان به صورت یک بار در رو زنیز تجویز نمود (جدول ۲-۱۱). تجویز متوپرولول با رهش مداوم، در کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی و به ویژه در بیماران مبتلا به افزایش فشارخون و نارسایی قلبی، سودمند بوده است.

آتنولول معمولاً متابولیزه نمی‌شود و با نیمه عمر ۶ ساعت، عمدتاً از طریق ادرار دفع می‌شود. این دارو بصورت یکبار در روز استفاده می‌شود. مطالعات اخیر بر تأثیر کمتر آتنولول نسبت به متوپرولول در پیشگیری از عوارض ناشی از فشارخون بالا، صحه گذاشته‌اند. یک علت احتمالی آن است که تجویز تک دوز آتنولول، سطح مناسبی از اتنولول را در خون پدید نمی‌آورد. دوز معمول تجویز دارو ۵۰-۱۰۰mg/d می‌باشد. بیمار مبتلا به کاهش فعالیت کلیوی، نیازمند دریافت دوزهای کمتری می‌باشند.

## نادولول[4]، کارتئولول[5]، بتاکسولول[6] و بیسوپرولول[7]

نادولول و کارتئولول که آنتاگونیست‌های غیرانتخابی گیرنده $\beta$ هستند، به خوبی متابولیزه نشده و به میزان قابل توجهی در ادرار ترشح می‌شوند. بتاکسولول و بیسوپرولول مسدودکننده‌های انتخابی گیرنده $\beta_1$ هستند که عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شوند اما نیمه عمر بالایی دارند. این داروها به خاطر نیمه عمر نسبتاً بالا، می‌توانند ۱ بار در روز تجویز شوند. نادولول معمولاً با دوز ۴۰ میلی‌گرم در روز، کارتئولول ۲/۵ میلی‌گرم در روز، بتاکسولون ۱۰ میلی‌گرم در روز و بیسوپرولول ۵ میلی‌گرم در روز آغاز می‌شوند. برای کسب یک اثر درمانی رضایت‌بخش افزایش دوز آنها نباید

1- Withdrawal syndrome
2- Metoprolol
3- Atenolol
4- Nadolol
5- Carteolol
6- Betaxolol
7- Bisoprolol

در فواصلی کوتاه‌تر از ۴ یا ۵ روز صورت پذیرد. بیماران دارای کاهش عملکرد کلیوی باید مقادیر کمتری از نادولول و کارتئولول دریافت کنند.

## پیندولول [1]، اسبوتولول [2] و پنبوتولول [3]

پیندولول، اسبوتولول و پنبوتولول آگونیست‌های نسبی هستند، یعنی مسدودکننده‌های بتایی که مقادیری فعالیت مقلد سمپاتیکی نیز دارند. این داروها با کاهش مقاومت عروقی فشارخون را پایین می‌آورند و به نظر می‌رسد برون‌ده قلبی یا ضربان قلب را کمتر از دیگر مسدودکننده‌های $\beta$ سرکوب کنند. این مسئله شاید به این دلیل باشد، که اثرات آگونیستی آنها در سطح گیرنده‌های $\beta_2$ به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر از اثرات آنتاگونیستی آنهاست. این موضوع ممکن است به خصوص در مبتلایان به برادی‌آریتمی یا بیماری عروق محیطی سودمند باشد. دوز روزانه پیندولول با ۱۰ میلی‌گرم، اسبوتولول با ۴۰۰ میلی‌گرم و پنبوتولول با ۲۰ میلی‌گرم آغاز می‌شود.

## لابتالول [4]، کارودیلول [5] و نبیولول [6]

این دسته داروها دارای هر دو اثر مهارکننده $\beta$ و اتساع عروقی می‌باشند. لابتالول به صورت مخلوط راسمیک ۴ ایزومر (این ماده ۴ مرکز عدم تقارن دارد) موجود می‌باشد. دو تا از این ایزومرها - ایزومرهای (S, S) و - (R, S) - نسبتاً غیرفعالند. سومین ایزومر (S, R) یک مسدودکننده $\alpha$ قوی است و ایزومر - (R, R) نیز یک مسدودکننده $\beta$ قدرتمند است. نسبت آنتاگونیستی $\beta$ به $\alpha$ در مورد لابتالول خوراکی ۳ به ۱ است. فشارخون با کاهش مقاومت عروق محیطی، پایین آورده می‌شود بدون این که تغییر قابل توجهی در ضربان قلب یا برون‌ده قلبی ایجاد شود. لابتالول به خاطر اثر همزمان مسدودکنندگی $\alpha$ و $\beta$ در درمان فشارخون بالای ناشی از فئوکروموسیتوم و اوژانس‌های فشارخون بالا مفید است. دوز خوراکی روزانه لابتالول از ۲۰۰ تا ۲۴۰۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. لابتالول در درمان اورژانس‌های فشارخون به صورت تزریق‌های مکرر داخل وریدی ۸۰-۲۰ میلی‌گرمی تجویز می‌گردد.

کارودیلول نیز مانند لابتالول به صورت مخلوط راسمیک تجویز می‌گردد. ایزومر (-) S آن یک مسدودکننده غیرانتخابی گیرنده $\beta$ آدرنرژیک است اما هم ایزومر (-) S و هم (+) S قدرت یکسانی در مسدودکردن گیرنده $\alpha$ دارند. این ایزومرها برحسب ساختار فضایی‌شان در کبد متابولیزه می‌شوند. بنابراین نیمه عمر حذف آنها ممکن است متفاوت باشد. نیمه عمر متوسط آنها ۱۰-۷ ساعت است. دوز آغاز کارودیلول در افزایش فشارخون معمولی معمولاً ۶/۲۵ میلی‌گرم دو بار در روز است. کارودیلول، میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی را کاهش می‌دهد، و بنابراین به ویژه در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و فشارخون بالا، مفید می‌باشد.

نبی‌ولول [7]، یک مهارکننده انتخابی $\beta_1$ با اثرات متسع‌کننده عروقی بدون‌واسطه مهار گیرنده‌های $\alpha$ می‌باشد. D- نبی‌ولول، دارای اثرات انتخابی بسیار بالا نسبت به گیرنده $\beta_1$ می‌باشد، حال آن‌که ایزومر L، موجب اتساع عروقی می‌شود. این دارو در بازار به صورت مخلوط راسمیک موجود است. اثرات متسع‌کننده عروقی، احتمالاً ناشی از افزایش رهاسازی اکسیدنیتریک به دنبال تحریک ساخت آن در سلول‌های اندوتلیال می‌باشد. بنابراین اثرات همودینامیک نبی‌ولول از سایر مهارکننده‌های خالص گیرنده $\beta$ متفاوت است، به‌طوری‌که نبی‌ولول باعث کاهش حاد مقاومت عروق محیطی می‌شود که این اثر متضاد آن چیزی است که حین مصرف داروهای قدیمی‌تر مشاهده می‌شود (داروهای قدیمی‌تر باعث افزایش حاد مقاومت عروقی محیطی می‌شوند). نبی‌ولول عمدتاً متابولیزه می‌شود و دارای متابولیت‌های فعال می‌باشد. نیمه‌عمر آن ۱۲-۱۰ ساعت است ولی می‌توان دارو را ۱ بار در روز تجویز نمود. دوز شروع معمولاً 5mg/d می‌باشد که در موارد ضرورت تا 40mg/d نیز افزایش می‌یابد. اثربخشی نبی‌ولول مشابه سایر داروهای ضد فشارخون می‌باشد، حال آن که بسیاری از مطالعات مؤید عوارض جانبی کمتر ناشی از آن می‌باشند.

## اسمولول [8]

اسمولول، یک مسدودکننده انتخابی گیرنده $\beta_1$ است که از طریق هیدرولیز توسط استرازهای گلبول قرمز به سرعت متابولیزه می‌شود. این دارو نیمه عمر کوتاهی (۱۰-۹ دقیقه) داشته و به صورت انفوزیون داخل وریدی با سرعت ثابت تجویز می‌گردد. اسمولول عمدتاً به صورت یک دوز بارگذاری (۱-۰/۵ میلی‌گرم / کیلوگرم) و سپس انفوزیون با سرعت ثابت تجویز می‌شود. انفوزیون به طور تیپیک با 150mcg/kg/min-50 آغاز شده و تا دستیابی به اثر درمانی دلخواه هر ۵ دقیقه به میزان نیاز افزایش می‌یابد تا به 300mcg/kg/min برسد. اسمولول در کنترل فشارخون بالای حین جراحی و پس از جراحی و گاهی

1- Pindolol
2- Acebutolol
3- Penbutolol
4- Labetalol
5- Carvedilol
6- Nebivolol
7- Nebivolol
8- Esmolol

اورژانس‌های فشارخون بالا به ویژه زمانی که فشارخون بالا با تاکی‌کاردی همراه است، یا زمانی که نگرانی از جهت وجود سمیت یا تشدید نارسایی حاد قلبی وجود دارد. در چنین مواردی داروهایی که با طول‌اثر کوتاه، که به راحتی بتوان مصرف آن را قطع کرد، سودمندتر هستند.

## پرازوسین و دیگر مسدودکننده‌های گیرنده آلفا یک

### مکانیسم و جایگاه‌های عمل

**پرازوسین**[1]، **ترازوسین**[2] و **دوکسازوسین**[3] بخش اعظم اثر ضدفشارخونی خود را از طریق مسدودکردن انتخابی گیرنده‌های $\alpha_1$ در آرتریول‌ها و ونول‌ها اعمال می‌کنند. کاهش فشارخون توسط این عوامل، نسبت به آنتاگونیست‌های غیرانتخابی گیرنده $\alpha$ مانند فنتولامین تاکی‌کاردی رفلکسی کم‌تری ایجاد می‌کند. انتخابی‌بودن آن‌ها برای گیرنده $\alpha_1$ این اجازه را می‌دهد که بدون مانع فیدبک منفی (توسط گیرنده‌های پیش سیناپسی $\alpha_2$)، رهاسازی نوراپی‌نفرین را کاهش دهد (فصل ۶ را ببینید)، بالعکس فنتولامین هم گیرنده‌های آلفای پیش‌سیناپسی و هم پس‌سیناپسی را مسدود می‌کند. در نتیجه فعال‌شدن رفلکسی نورون‌های سمپاتیک، ناقل بیشتری بر روی گیرنده‌های $\beta$ آزاد شده و بالطبع تسهیل قلبی بیشتری ایجاد می‌شود.

مسدودکننده‌های آلفا، با گشادکردن عروق مقاومت‌کننده و ذخیره‌کننده، فشارخون شریانی را کاهش می‌دهند. همان گونه که انتظار می‌رود، فشارخون در وضعیت ایستاده بیشتر از خوابیده کاهش می‌یابد. احتباس نمک و آب زمانی رخ می‌دهد که این داروها بدون مدر تجویز شوند. این داروها زمانی که همراه با دیگر عوامل مصرف می‌شوند (مانند ترکیب یک مسدودکننده $\beta$ و یک مدر) نسبت به زمانی که به تنهایی مصرف می‌شوند مؤثر خواهند بود. با توجه به اثرات مفید این دارو در مردان مبتلا به هیپرپلازی پروستات یا سایر علایم انسداد مثانه، این داروها عمدتاً در مردان مبتلا به فشارخون همراه با هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات کاربرد دارند.

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

خواص فارماکوکینتیک پرازوسین در جدول ۲-۱۱ آمده است. ترازوسین نیز به طور گسترده متابولیزه شده اما متابولیسم عبور اول بسیار اندکی را پشت سر می‌گذارد. نیمه‌عمر آن ۱۲ ساعت است. دوکسازوسین، فراهمی زیستی متوسطی داشته و نیمه‌عمر آن ۲۲ ساعت است.

ترازوسین اغلب می‌تواند به مقدار ۲۰-۵ میلی‌گرم در روز (یک بار) تجویز شود. دوکسازوسین معمولاً ۱ بار در روز تجویز می‌گردد. این دارو با ۱ میلی‌گرم در روز آغاز شده و در صورت نیاز به ۴ میلی‌گرم یا بیشتر افزایش می‌یابد. گرچه درمان طولانی مدت با این مسدودکننده‌های آلفا سبب افت وضعیتی فشارخون نسبتاً اندکی می‌شود، ولی در بعضی بیماران مدت کوتاهی پس از جذب اولین دوز آن، افت فشارخون در حالت ایستاده تشدید می‌گردد. به این دلیل، دوز اول دارو باید کم بوده و موقع خواب تجویز گردد. گرچه مکانیسم این "پدیده اولین مقدار مصرف[4]" روشن نیست اما در بیمارانی که تخلیه نمک و حجم در آن‌ها صورت گرفته، شایع‌تر است.

به جز پدیده اولین مقدار مصرف، عوارض گزارش شده از مسدودکننده‌های گیرنده $\alpha_1$ نسبتاً ناشایع و خفیفند. این عوارض عبارتند از: سرگیجه، تپش قلب، سردرد وافت قدرت ذهنی. بعضی بیماران در حین درمان با پرازوسین، آزمون فاکتور ضد هسته‌ای[5] در سرم آنها مثبت می‌شود اما علائم روماتیسمی همراه در آن‌ها دیده نمی‌شود. مسدودکننده‌های $\alpha_1$ نه تنها عارضه جانبی بر لیپیدهای پلاسما اعمال نمی‌کنند، بلکه ممکن است تأثیر مفیدی نیز بر آن داشته باشند. اما نشان داده نشده است که این عمل آنها مزیتی به نتایج بالینی حاصل از آن‌ها بیفزاید.

## دیگر عوامل مسدودکننده گیرنده آلفا- آدرنرژیک

عوامل غیرانتخابی (**فنتولامین** و **فنوکسی‌بنزامین**) در تشخیص و درمان فئوکروموسیتوم و دیگر شرایط بالینی مربوط به آزادسازی بیش از حد کاتکولامین‌ها مفیدند (به عنوان مثال همان گونه که قبلاً توضیح داده شد فنتولامین‌ها ممکن است در ترکیب با پروپرانولول تجویز شوند، تا سندرم قطع کلونیدین را درمان نمایند). فارماکولوژی آنها در فصل ۱۰ شرح داده شده است.

## متسع‌کننده‌های عروقی (وازودیلاتورها)

### مکانیسم و جایگاه‌های عمل

این دسته داروها عبارتند از گشادکننده‌های عروقی خوراکی مانند هیدرالازین و مینوکسیدیل که برای درمان طولانی مدت و

1- Prazosin
2- Terazosin
3- Doxazosin
4- First-dose phenomenon
5- antinuclear factor

جدول ۳-۱۱ مکانیسم‌ها و اعمال داروهای متسع‌کننده عروقی

| مکانیسم | مثال |
|---|---|
| رهاسازی اکسید نیتریک از دارو یا اندوتلیوم | نیتروپروساید، هیدرالازین، نیترات‌ها[۱]، هیستامین، استیل‌کولین |
| کاهش جریان ورودی کلسیم | وراپامیل، دیلتیازم، نیفدیپین |
| هیپرپلازی غشا عضله صاف از طریق گشودن کانال‌های پتاسیم | مینوکسیدیل، دیازوکساید |
| فعال‌کردن گیرنده‌های دوپامین | فنول‌دوپام |

۱. رجوع به فصل ۱۲

سرپایی فشارخون بالا استفاده می‌شوند، گشادکننده‌های عروقی تزریقی مانند نیتروپروساید، دیازوکساید و فنول‌دوپام که در درمان اورژانس‌های فشارخون بالا، به کار می‌روند، مسدودکننده‌های کانال کلسیم که در هر دو شرایط استفاده می‌گردد و نیترات‌ها که عمدتاً در آنژین کاربرد دارند (جدول ۳-۱۱).

بحث کلی متسع‌کننده‌های عروقی در فصل ۱۲ آمده است. تمام گشادکننده‌های عروقی که در فشارخون بالا مفیدند، عضله صاف آرتریول‌ها را شل کرده و بنابراین مقاومت عروقی سیستمیک را کاهش می‌دهند. سدیم نیتروپروساید و نیترات‌ها وریدها را نیز شل می‌کند. کاهش مقاومت شریانی و کاهش فشارخون متوسط شریانی پاسخ‌های جبرانی را بر می‌انگیزد که به واسطه بارورسپتورها با سیستم عصبی سمپاتیک و نیز رنین و آنژیوتانسین و آلدوسترون صورت می‌گیرند (شکل ۴-۱۱). از آنجا که رفلکس‌های سمپاتیک سالم هستند، درمان با متسع‌کننده‌های عروقی سبب افت فشارخون وضعیتی یا اختلال عملکرد جنسی نمی‌شوند.

گشادکننده‌های عروقی در ترکیب با دیگر داروهای ضد فشارخونی که با پاسخ‌های قلبی عروقی جبرانی مقابله می‌کنند بیشترین تأثیر را دارند (مراجعه به فشارخون بالای مقاوم به درمان و درمان چند دارویی).

## هیدرالازین

هیدرالازین[۱] که یک مشتق هیدرازین است، آرتریول‌ها و نه وریدها را گشاد می‌کند. این دارو سال‌هاست در دسترس است. هرچند، در ابتدا تصور می‌شد به علت تاکسی‌فیلاکسی (تحمل) که سریعاً به اثرات ضدفشارخونی آن ایجاد می‌شود، تأثیر به خصوصی نداشته باشند. مزایای درمان ترکیبی در حال حاضر شناخته شده است و هیدرالازین می‌تواند به خصوص در فشارخون شدید به گونه‌ای مؤثرتر به کار گرفته شود. ترکیب هیدرالازین و نیترات‌ها در درمان نارسایی قلبی مفید است و باید در مورد بیماران مبتلا به فشارخون بالا همراه با نارسایی قلبی به ویژه در نژادهای آفریقایی ـ آمریکایی، مدنظر گرفته شود.

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

هیدرالازین به خوبی جذب شده و به سرعت طی گذر اول، توسط کبد متابولیزه می‌شود، بنابراین فراهم زیستی آن پایین بوده (به طور متوسط ۲۵٪) و در افراد مختلف متفاوت می‌باشد. بخشی از این دارو از طریق استیلاسیون متابولیزه می‌شود. به نظر می‌رسد سرعت استیلاسیون به دو صورت در جمعیت توزیع شده باشد (فصل ۴ را ببینید). در نتیجه در استیله‌کننده‌های سریع متابولیسم عبور اول بیشتر، فراهم زیستی پایین‌تر می‌باشد و اثر ضدفشارخونی کمتری نسبت به استیله‌کننده‌های آهسته دارند. نیمه عمر هیدرالازین بین ۱/۵ تا ۳ ساعت متغیر است اما اثرات عروقی آن طی مدت طولانی‌تری نسبت به غلظت خونی آن پایدار می‌مانند که احتمالاً به دلیل اتصال محکم آن به بافت عروقی است.

Hydralazine

مقدار مصرفی معمول آن بین ۴۰ تا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. در مقادیر بالاتر این دارو، احتمال کمی وجود دارد که سندرم شبه لوپوس اریتماتو (که در بخش بعد شرح داده می‌شود) رخ دهد. با این وجود، مقادیر بالاتر به اتساع عروقی بیشتری می‌انجامند و ممکن است در صورت نیاز استفاده شوند. تقسیم مقدار مصرفی به ۲ یا ۳ بار در روز سبب کنترل مناسب فشارخون می‌گردد.

### سمیت

شایع‌ترین عوارض جانبی هیدرالازین سردرد، تهوع، بی‌اشتهایی، تپش قلب، تعریق و گرگرفتگی است. در بیماران مبتلا به بیماری

1- Hydralazine

ایسکمیک قلبی، تاکی‌کاردی رفلکسی و تحریک سمپاتیک، ممکن است آنژین یا آریتمی ایسکمیک را برانگیزد. در مقادیر ۴۰۰ میلی‌گرم در روز یا بیشتر در ۲۰-۱۰٪ افراد (به خصوص کسانی که دارو را به آهستگی استیله می‌کنند) سندرمی بروز می‌یابد که با درد مفصلی، درد عضلانی، راش‌های جلدی و تب مشخص شده و شبیه لوپوس اریتماتوی سیستمیک می‌باشد. این سندرم با آسیب کلیوی همراه نبوده و با قطع هیدرالازین برطرف می‌شود. نوروپاتی محیطی و تب دارویی از دیگر عوارض جانبی جدی اما غیرشایع آن هستند.

## مینوکسیدیل

مینوکسیدیل[1] یک متسع‌کننده عروقی خوراکی کارآمد است. اثر آن، بازشدن کانال‌های پتاسیم در غشاء پلاسمایی عضلات صاف است که توسط سولفات مینوکسیدیل (که متابولیت فعال آن است) صورت می‌گیرد. افزایش نفوذپذیری پتاسیم، غشا را در پتانسیل استراحت خود تثبیت کرده و احتمال انقباض را پایین‌تر می‌آورد. مینوکسیدیل نیز مانند هیدرالازین، شریانچه‌ها (و نه وریدها) را گشاد می‌کند. مینوکسیدیل به خاطر پتانسیل ایجاد اثر ضدفشارخونی بیشتر، زمانی که حداکثر مقادیر هیدرالازین مؤثر نیستند یا در بیماران با نارسایی کلیوی و فشارخون شدید که به هیدرالازین پاسخ نمی‌دهند، باید جایگزین هیدرالازین شود.

Minoxidil

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

پارامترهای فارماکوکینتیک مینوکسیدیل در جدول ۲-۱۱ آمده است. استفاده از مینوکسیدیل حتی بیش از هیدرالازین با تحریک رفلکسی سمپاتیک و احتباس سدیم و مایع همراه است. مینوکسیدیل باید همراه با یک مسدودکننده بتا و یک مدر مؤثر بر قوس استفاده شود.

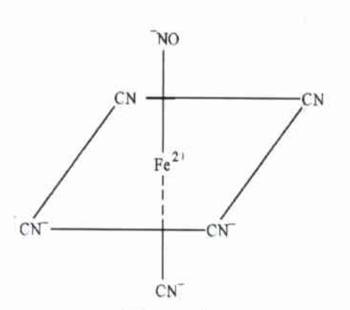
### سمیت

زمانی که مقادیر داروها مسدودکننده‌های بتا و مدرها ناکافی باشند، تاکی‌کاردی، تپش قلب، آنژین و ادم مشاهده می‌گردد. سردرد، تعریق و پرمویی (که به خصوص در خانم‌ها مشکل‌آفرین است) نسبتاً شایعند. مینوکسیدیل نشان می‌دهد که چگونه یک عارضه در یک فرد می‌تواند در فرد دیگری اثر درمانی باشد. مینوکسیدیل موضعی (به نام Rogaine) به عنوان محرک رشد مو در تصحیح کچلی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## سدیم نیتروپروساید[2]

سدیم نیتروپروساید یک گشادکننده عروقی قوی بوده که به صورت تزریقی تجویز می‌شود و در درمان اورژانس‌های فشارخون بالا و نیز نارسایی قلبی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. نیتروپروساید هم شریان‌ها و هم وریدها را گشاد کرده و به کاهش مقاومت عروق محیطی و بازگشت وریدی می‌انجامد. این عمل در نتیجه فعال‌شدن گوانیلیل سیکلاز از طریق آزادشدن اکسید نیتریک یا تحریک مستقیم این آنزیم رخ می‌دهد و نتیجه آن افزایش cGMP درون سلولی است که عضله صاف عروقی را شل می‌کند (شکل ۲-۱۲).

در غیاب نارسایی قلبی، فشارخون به علت کاهش مقاومت عروقی کاهش می‌یابد در حالی که برون‌ده قلبی تغییر نکرده یا اندکی کاهش می‌یابد. در بیماران با نارسایی قلبی و برون‌ده قلبی پایین، به علت کاهش پس بار اغلب برون‌ده افزایش پیدا می‌کند.



Nitroprusside

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

نیتروپروساید، مجموعه‌ای متشکل از آهن، گروه‌های سیانید و یک بخش نیتروز می‌باشد. این دارو توسط گلبول‌های قرمز خون برداشت شده و با آزادشدن سیانید، به سرعت متابولیزه می‌شود.

1- Minoxidil
2- Sodium nitroprusside

سیانید نیز به نوبه خود توسط آنزیم میتوکندریایی رودانـاز[1]، در حضور یک دهنده گوگرد، به تیوسیانات کـه کـم‌تر سـمی است متابولیزه می‌گردد. تیوسیانات در مایع خارج سلولی توزیع شده و به آهستگی توسط کلیه حذف می‌شود.

نیتروپروساید فشارخون را به سرعت پایین آورده و اثرات آن ۱۰-۱ دقیقه پس از قطع، از بین می‌روند. این دارو به صـورت انفوزیون داخل وریدی تجویز می‌شود. سدیم نـیتروپروساید در محلول آبی به نور حساس است بنابراین قبل از هر بار تجویز باید به صورت تازه آماده شده و با یک پوشش کدر پـوشیده شـود. محلول‌های انفوزیون باید پس از چند ساعت تعویض شوند. مقدار مصرفی به طور معمول با ۰/۵mcg/kg/min آغاز شده و می‌تواند جهت کنترل فشارخون برحسب نیاز به ۱۰mcg/kg/min افزایش یابد. انفوزیون با سرعت‌های بالاتر اگر بیش از ۱ ساعت ادامه یابد می‌تواند به آثار سمی منجر شود. این دارو به خاطر کارآیی بالا و شروع اثر سریع بـاید تـوسط پـمپ انـفوزیون تـجویز شـده و فشارخون شریانی مرتب از طریق ثـبت داخـل شـریانی کـنترل گردد.

### سمیت

علاوه بر کاهش شدید فشارخون، جدی‌ترین عارضه آن مربوط به تجمع سیانید است که به اسیدوز متابولیک، آریتمی، افت شدید فشارخون و مرگ منجر می‌شود. در تعداد کمی از افراد، عوارض به دنبال مصرف مقادیر نسبتاً کم نیتروپروساید ایجاد می‌شود که نـاشی از نـقص در مـتابولیسم سیانید است. تـجویز سـدیم تیوسولفات به عنوان دهنده گوگرد، متابولیسم سیانید را تسهیل مـی‌کند. هـیدروکسوکوبالامین بـا سـیانید تـرکیب شـده و سیانوکوبالامین می‌سازد که غیرسمی است. هر دو ماده جـهت پیشگیری (پروفیلاکسی) یا درمان مسـمومیت بـا سـیانید طـی انفوزیون نیتروپروساید توصیه می‌شوند. تیوسیانات ممکن است در طول تجویز طولانی مدت (معمولاً چند روز یا بـیشتر)، بـه خصوص در بیماران با نارسایی کلیوی که تیوسیانات را به میزان طبیعی دفع نمی‌کند، تجمع یابد. سمیت تیوسیانات بـه صـورت ضعف اختلال در درک موقعیت، سایکوز، اسپاسم‌های عضلانی و تشنج ظاهر شده و تشخیص آن با یافتن غلظت‌های بیش از ۱۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر دارو در سرم تایید می‌گردد. به علت این که تیوسیانات برداشت ید توسط تیروئید را مهار می‌کند، به نـدرت هیپوتیروئیدی تاخیری رخ می‌دهد. مت‌هموگلوبولینمیا نیز حین انفوزیون نیتروپروساید گزارش شده است.

## دیازوکساید[2]

دیازوکساید، یک گشادکننده شریانچه‌ای مؤثر و نسبتاً طولانی اثر است که به صورت تـزریقی تـجویز شـده و گـاهی در درمـان اورژانس‌های فشارخـون بـالا مـورد اسـتفاده قـرار مـی‌گیرد. در مواقعی که قصد قطع مصرف این دارو را داریم بایستی دوز دارو کاهش یابد. تزریق دیازوکساید مـنجر بـه افت سـریع مـقاومت عـروقی سـیستمیک و فشـارخـون مـتوسط شـریانی مـی‌شود. مطالعاتی که در زمینه مکانیسم آن صورت گـرفته است اظـهار می‌کنند که ایـن دارو بـا بـازکردن کـانال‌های پـتاسیم و تـثبیت پتانسیل غشا در سطح پتانسیل استراحت از انقباض عضله صاف عروقی جلوگیری می‌کند.

N, $CH_3$, NH, Cl, S, $O_2$

Diazoxide

## فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

دیازوکساید از نظر شیمیایی شبیه مدرهای تیازیدی است اما فاقد فعالیت مدری است. این دارو به طور گسترده به آلبومین سرم و بافت عروقی متصل می‌شود. بـخشی از دیـازوکساید مـتابولیزه می‌شود که مسیرهای متابولیسمی آن به خوبی مشخص نشده است. باقی‌مانده آن دست نخورده دفع می‌شود. نیمه عـمر آن تقریباً ۲۴ ساعت است اما ارتباط بین غلظت خونی و عمل کاهنده فشارخون آن به خوبی مشخص نشده است. اثر پـایین آورنـده فشارخون آن پس از تزریق سریع در عرض ۵ دقیقه آغاز شده و ۱۲-۴ ساعت طول می‌انجامد.

زمانی که دیازوکساید اولین بار وارد بازار شد، مقدار توصیه شده آن ۳۰۰ میلی‌گرم به صورت تزریق سـریع بـوده است. بـا وجود این به نـظِر مـی‌رسد بـا شـروع تـجویز از مـقادیر کـم‌تر (۱۵۰-۵۰ میلی‌گرم)، می‌توان از افت شدید فشارخـون اجـتناب کرد. در صورت نیاز، مقادیر ۱۵۰ میلی‌گرمی می‌توانند هر ۵ تا ۱۵ دقیقه تکرار شوند تا این که فشارخون بـه طـور رضـایت‌بخشی پایین آید. تقریباً تمام بیماران، حداکثر به سه یا چهار دوز پاسخ می‌دهند. دیازوکساید می‌تواند به صورت انفوزیون داخل وریدی با سرعت ۳۰-۱۵ میلی‌گرم در دقیقه نیز تجویز گـردد. بـه دلـیل

1- Rhodanase
2- Diazoxide

کاهش اتصال پروتئینی، افت فشارخون در بیماران با نارسایی کلیوی با مصرف مقادیر کمتر دارو رخ می‌دهد و لذا مقادیر کمتری از دارو باید در این بیماران تجویز گردد. اثرات کاهنده فشارخون دیازوکساید، در بیمارانی که برای جلوگیری از تاکی‌کاردی رفلکسی و افزایش برون‌ده قلبی همراه با آن تحت درمان قبلی با مسدودکننده‌های بتا قرار گرفته‌اند، نیز بیشتر است.

### سمیت

قابل توجه‌ترین عوارض دیازوکساید، افت شدید فشارخون است که به دلیل توصیه به مصرف مقدار ثابت ۳۰۰ میلی‌گرم در تمام بیماران می‌باشد. این افت فشارخون گاه به سکته مغزی و قلبی منجر شده است. پاسخ رفلکسی سمپاتیک می‌تواند آنژین، شواهد ایسکمی در نوار قلب و نارسایی قلبی در مبتلایان به بیماری ایسکمیک قلب برانگیزد که در این شرایط باید از تجویز دیازوکساید اجتناب شود.

دیازوکساید آزادشدن انسولین از پانکراس را مهار می‌کند (احتمالاً از طریق بازکردن کانال‌های پتاسیم در غشا پلاسمایی سلول $\beta$) و لذا جهت درمان افت قند خون ثانویه به انسولینما تجویز می‌گردد. گاهی بالارفتن قند خون به خصوص در بیماران با نارسایی کلیوی، مصرف دیازوکساید را عارضه‌دار می‌کند.

دیازوکساید برخلاف مدرهای تیازیدی که از نظر ساختمانی به آن مربوطند، سبب احتباس کلیوی نمک و آب می‌شود. با این وجود از آنجایی که این دارو تنها برای مدت کوتاهی استفاده می‌شود، این مسئله به ندرت مشکل ایجاد می‌نماید.

## فنول‌دوپام[1]

فنول‌دوپام، یک متسع‌کننده شریانچه‌های محیطی است که در اورژانس‌های فشارخون بالا و فشارخون بالای بعد از عمل جراحی استفاده می‌شود. این دارو عمدتاً بر گیرنده‌های $D_1$ دوپامین عمل کرده و سبب گشادشدن شریان‌های محیطی و دفع ادراری نمک می‌گردد. محصول تجاری آن یک مخلوط راسمیک است که فعالیت فارماکولوژیکی آن به واسطه ایزومر (R) صورت می‌گیرد.

فنول‌دوپام به سرعت متابولیزه می‌شود، عمده متابولیسم آن از طریق کونژوگاسیون است. نیمه عمر فنولدوپام ۱۰ دقیقه است. این دارو به صورت انفوزیون داخل وریدی مداوم تجویز می‌گردد. انفوزیون فنول دوپام با مقادیر پایین (۰/۱mcg/kg/min) آغاز شده و سپس هر ۲۰-۱۵ دقیقه افزایش می‌یابد تا حداکثر به ۱/۶ mcg/kg/min برسد یا زمانی که کاهش فشارخونی که نظر است حاصل شود.

همانند دیگر متسع‌کننده‌های عروقی مستقیم، عوارض عمده عبارتند از: تاکی‌کاردی رفلکسی، سردرد و گرگرفتگی. فنول دوپام، فشار داخل چشمی را نیز بالا می‌برد و لذا باید از تجویز آن در مبتلایان به گلوکوم اجتناب نمود.

## مسدودکننده‌های کانال کلسیم

مسدودکننده‌های کانال کلسیم علاوه بر اثرات ضد آنژین (فصل ۱۲ را ببینید) و ضدآریتمی (فصل ۱۴ را ببینید)، مقاومت عروق محیطی و فشارخون را نیز کاهش می‌دهند. مکانیسم عمل آنها در فشارخون بالا (و تا حدودی آنژین) مهار ورود کلسیم به سلول‌های عضله صاف شریانی می‌باشد.

**وراپامیل**[2]، **دیلتیازم**[3] و خانواده **دی‌هیدروپیریدین** (**آملودیپین**[4]، **فلودیپین**[5]، **ایسرادیپین**[6]، **نیکاردیپین**[7]، **نیفدیپین**[8] و **نیزولدیپین**[9]) همگی در پایین آوردن فشارخون به یک اندازه مؤثرند. در حال حاضر فرآورده‌های بسیاری در ایالات متحده آمریکا جهت این کاربرد تأیید شده‌اند. کلویدیپین[10]، از اعضای جدیدتر این خانواده است که تنها در فرمولاسیون تجویز وریدی در دسترس می‌باشد.

تفاوت‌های همودینامیک موجود بین مسدودکننده‌های کانال کلسیم ممکن است در انتخاب یک داروی به خصوص مؤثر باشند. نیفدیپین و دیگر عوامل دی‌هیدروپیریدینی به عنوان متسع‌کننده‌های عروقی انتخابی‌تر عمل می‌کنند و اثر مهار قلبی کمتری نسبت به وراپامیل و دیلتیازم دارند. فعال‌شدن رفلکس سمپاتیک همراه با اندکی تاکی‌کاردی، برون‌ده قلبی را در اکثر بیمارانی که دی‌هیدروپیریدین دریافت می‌کنند ثابت نگهداشته یا اندکی افزایش می‌دهد. وراپامیل بیشترین اثر مهار قلبی را دارا است و ممکن است ضربان قلب و برون‌ده قلبی را کاهش دهد. دیلتیازم اثری حد واسط دارد. فارماکولوژی و عوارض این داورها، با جزئیات بیشتر در فصل ۱۲ شرح داده شده است. مقادیر مصرفی مسدودکننده‌های کانال کلسیم در درمان فشارخون بالا همانند درمان آنژین است. بعضی از مطالعات اپیدمیولوژیک افزایش خطر سکته قلبی یا مرگ و میر در بیمارانی که از نیفدیپین

---

1- Fenoldopam
2- Verapamil
3- Diltiazem
4- Amlodipine
5- Felodipine
6- Isradipine
7- Nicardipine
8- Nifedipine
9- Nisoldipine
10- Clevidipine

کوتاه اثر جهت درمان فشارخون بالا استفاده نموده‌اند، را گزارش کرده است. بنابراین توصیه می‌شود، نیفدیپین کوتاه اثر در فشارخون بالا استفاده نشود. مسدودکننده‌های کلسیم پیوسته ـ رهش یا مسدودکننده‌های کلسیم با نیمه عمر طولانی، فشارخون را به طور مناسب‌تری کنترل کرده و برای درمان فشارخون بالای مزمن نیز مناسب‌ترند. نیکاردیپین داخل وریدی و کلویدیپین نیز جهت درمان فشارخون در مواردی که درمان خوراکی مقدور نیست موجود می‌باشند، گرچه وراپامیل و دیلتیازم تزریقی نیز می‌توانند به همین منظور استفاده شوند. نیکاردیپین به طور تیپیک با سرعت ۱۵-۲ میلی‌گرم در ساعت انفوزیون می‌شود. کلویدیپین با دوز شروع ۲mg/h-۱ انفوزیون می‌شود و تا ۶mg/h-۴ افزایش می‌یابد. دارای شروع اثر ناگهانی است و در موارد فشارخون بالا در دوران حاملگی، تجویز می‌شود. نیفدیپین خوراکی کوتاه اثر در کنترل اورژانسی فشارخون شدید استفاده شده است.

## ■ مهارکننده‌های آنژیوتانسین

رنین، آنژیوتانسین و آلدوسترون حداقل در بعضی مبتلایان به فشارخون اولیه، نقش مهمی ایفا می‌کنند. در تقریباً ۲۰٪ مبتلایان به فشارخون اولیه، فعالیت رنین پلاسمایی به طور نامتناسبی پایین و در ۲۰٪ به طور نامتناسبی بالاست. فشارخون بیمارانی که فشارخون همراه با فعالیت رنین بالا دارند، به خوبی به مسدودکننده‌های بتا (که فعالیت رنین پلاسمایی رنین را پایین می‌آورند) و مهارکننده‌های آنژیوتانسین پاسخ می‌دهد. پاسخ به مهارکننده‌های آنژیوتانسین از نقش افزایش رنین و آنژیوتانسین در این بیماران حمایت می‌کند.

### مکانیسم و جایگاه‌های عمل

آزادشدن رنین از قشر کلیه با کاهش فشار شریان کلیوی، تحریک عصبی سمپاتیک، کاهش دریافت سدیم یا افزایش غلظت سدیم در لوله کلیوی دور (دیستال) تحریک می‌شود (فصل ۱۷ را ببینید). رنین بر آنژیوتانسیوژن عمل کرده و آنژیوتانسین I که یک دکاپتید پیش‌ساز غیرفعال است را جدا می‌کند. سپس آنژیوتانسین I عمدتاً توسط ACE اندوتلیومی به آنژیوتانسین II که یک اکتاپپتید تنگ‌کننده شریانی است تبدیل می‌شود (شکل ۵-۱۱) که آن نیز به نوبه خود در غدد فوق‌کلیه به آنژیوتانسین III تبدیل می‌گردد. آنژیوتانسین II سبب تنگی عروقی و احتباس سدیم می‌گردد. آنژیوتانسین II و آنژیوتانسین III هر دو باعث تحریک آزادشدن آلدوسترون می‌شوند. آنژیوتانسین ممکن است در بالا نگهداشتن مقاومت عروقی در شرایطی که فشارخون بالا با افزایش فعالیت رنین پلاسمایی همراه است (مانند تنگی شریان کلیوی) و یا بعضی بیماری‌های کلیوی و افزایش فشارخون بدخیم و نیز پس از درمان با محدودیت دریافت سدیم، یا متسع‌کننده‌های عروقی، به کار گرفته شود. با این وجود، داروهای مهارکننده آنژیوتانسین، حتی در فشارخون بالای همراه با فعالیت رنین پایین نیز می‌توانند فشارخون را کاهش دهند.

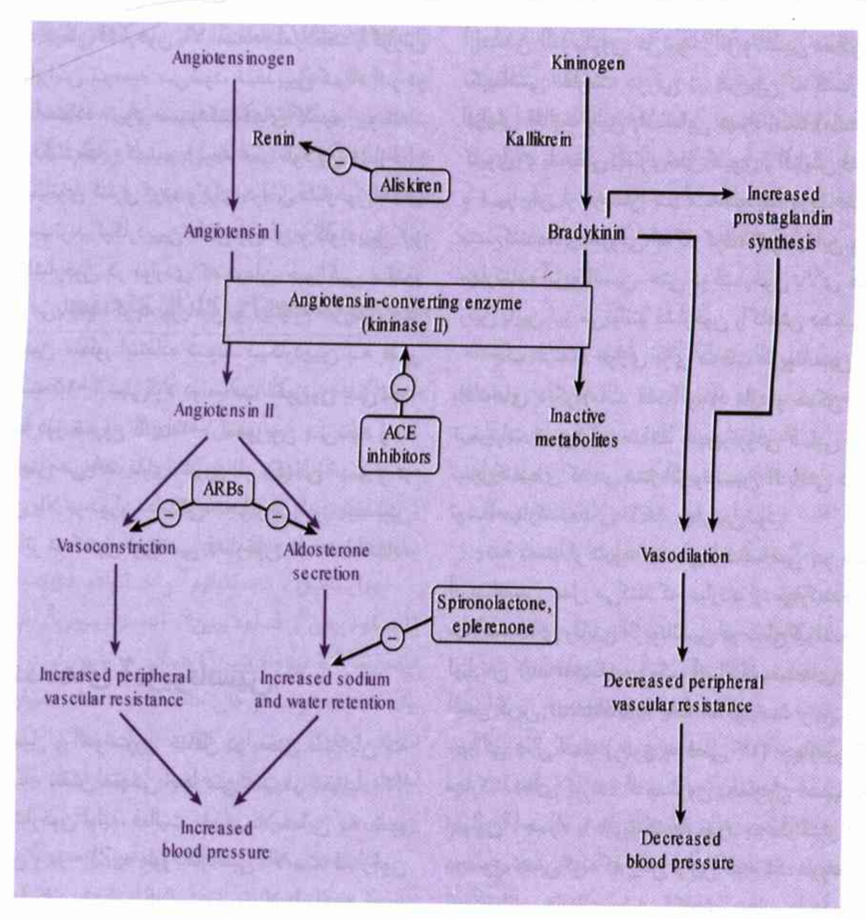
یک سیستم موازی برای ساخت آنژیوتانسین در بسیاری از بافت‌های دیگر (مانند قلب) وجود دارد و ممکن است مسئول تغییرات تروفیک مانند هیپرتروفی قلبی باشد. آنزیم تبدیل‌کننده‌ای که در سنتز آنژیوتانسین II بافتی دخیل است نیز توسط مهارکننده‌های ACE مهار می‌شود.

سه دسته از داروها به طور اختصاصی بر سیستم رنین آنژیوتانسین عمل می‌کنند که عبارتند از: مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های رقابتی آنژیوتانسین در سطح گیرنده‌های آن شامل لوزارتان (Losartan) و دیگر آنتاگونیست‌های نانوپپتیدی؛ و آلیس کرین (Aliskiren)، یک آنتاگونیست رنین که از طریق خوراکی فعال است (رجوع به فصل ۱۷). چهارمین گروه داروها، مهارکننده‌های گیرنده آلدوسترون (همچون اسپیرینولاکتون[1]، اپلرنون[2]، همراه با دیورتیک‌ها، مورد بحث قرار گرفته‌اند. در مجموع، همان گونه که پیش از این گفته شد، داروهای بلوک‌کننده $\beta$ می‌توانند رهاسازی رنین را کاهش دهند.

## مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)

**کاپتوپریل**[3] و دیگر داروهای این دسته آنزیم تبدیل‌کننده پپتیدیل دی‌پپتیداز را مهار می‌کنند که این آنزیم آنژیوتانسین I را هیدرولیز و به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند و (تحت عنوان کینیاز پلاسمایی) برادی‌کینین را غیرفعال می‌کند. برادی‌کینین یک گشادکننده عروقی است که حداقل بخشی از فعالیت آن از طریق تحریک آزادشدن نیتریک اکساید و پروستاسیکلین صورت می‌گیرند. اثر کاهش فشارخون کاپتوپریل هم از اثر مهاری آن بر سیستم رنین ـ آنژیوتانسین و هم از اثر تحریکی آن بر سیستم کالیکرئین ـ کینین ناشی می‌شود (شکل ۵-۱۱). مکانیسم دوم این گونه کشف شد که مشاهده کردند **ایکاتیبانت**[4] (فصل ۱۷ را

1- Spirinolactone
2- eplernone
3- Captopril
4- Icatibant




**شکل ۵-۱۱.** مکان‌های اثر داروهایی که بر سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون اثر می‌کنند. ACE= آنزیم مبدل آنژیوتانسین؛ ARB= بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین.

ببینید) که آنتاگونیست گیرنده برادی‌کینین است. از اثر کاهش فشار خون ناشی از کاپتوپریل می‌کاهد.

**انالاپریل**[1] یک پیش داروی خوراکی است که از طریق هیدرولیز به انالاپریلات تبدیل می‌شود که یک مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده با اثراتی شبیه کاپتوپریل است. خود انالاپریلات، تنها جهت استفاده داخل وریدی در اورژانس‌های فشارخون بالا به‌کار می‌رود. **لیزینوپریل**[2]، یک مشتق لیزینه انالاپریلات می‌باشد. **موکسی‌پریل**[3]، **پریندوپریل**[4]، **کوییناپریل**[5]، **رامی‌پریل**[6]، **تراندولاپریل**[7]، **بنازپریل**[8] و **فوزینوپریل**[9] دیگر اعضای طولانی اثر این دسته از داروها هستند. تمام آن‌ها مانند انالاپریل پیش دارو بوده و عمدتاً در کبد، با هیدرولیز، به عوامل فعال تبدیل می‌شوند.

مهارکننده‌های آنژیوتانسین II، اصولاً با کاهش مقاومت عروق محیطی، فشارخون را پایین می‌آورند. ولی برون‌ده قلبی و ضربان قلب چندان تغییر نمی‌کنند. این عوامل برخلاف متسع‌کننده‌های عروقی مستقیم باعث فعال‌شدن رفلکس سمپاتیک نمی‌شوند و می‌توانند در افرادی که بیماری ایسکمیک قلبی دارند با اطمینان مصرف شوند. نبود تاکی‌کاردی رفلکسی ممکن است ناشی از تنظیم بارورسپتورها در سطح پایین‌تر یا افزایش فعالیت پاراسمپاتیک باشد.

1- Enalapril
2- Lisinopril
3- Moexipril
4- Perindopril
5- Quinapril
6- Ramipril
7- Trandolapril
8- Benazepril
9- Fosinopril

گرچه مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده در شرایطی که فعالیت رنین پلاسمایی بالاست حداکثر تأثیر را دارند، اما همراهی کاملی بین فعالیت رنین پلاسمایی و پاسخ ضد فشارخونی این داروها وجود ندارد. براین اساس تعیین فعالیت رنین غیرضروری است.

مهارکننده‌های ACE نقش مفیدی به خصوص در درمان مبتلایان به بیماری مزمن کلیوی دارند زیرا پروتئینوری را از بین برده و عملکرد کلیوی را تثبیت می‌کنند (حتی بدون پایین آوردن فشارخون). این اثر مخصوصاً در مورد دیابتی‌ها ارزشمند است و امروزه این داروها در دیابتی‌ها حتی بدون فشارخون بالا نیز توصیه شده است. این مزایا احتمالاً از بهبود همودینامیک داخل کلیوی همراه با کاهش مقاومت شریانچه وابران گلومرول و در نتیجه کاهش فشار مویرگی داخل گلومرولی ناشی می‌شود. همچنین ثابت شده است مهارکننده‌های ACE در درمان نارسایی قلبی و پس از سکته قلبی بسیار مفیدند. شواهد اخیر حاکی از آنند که مهارکننده‌های ACE بروز دیابت را در بیمارانی که در معرض خطر بالای بیماری‌های قلبی عروقی هستند، کاهش می‌دهند. (فصل ۱۳ را ببینید).

## فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

پارامترهای فارماکوکینتیکی کاپتوپریل و مقدار توصیه شده آن در جدول ۲-۱۱ آمده است. حداکثر غلظت انالاپریلات (متابولیت فعال انالاپریل) ۴-۳ ساعت پس از مصرف آن ایجاد می‌شود. نیمه عمر انالاپیریلات حدود ۱۱ ساعت است. مقدار مصرفی معمول انالاپریل ۲۰-۱۰ میلی‌گرم یک یا دو بار در روز است. لیزینوپریل نیمه عمری برابر ۱۲ ساعت دارد. مقدار ۸۰-۱۰ میلی‌گرم یک بار در روز در اکثر بیماران مؤثر است. تمام مهارکننده‌های ACE به جز فوزینوپریل و موکسی‌پریل عمدتاً توسط کلیه‌ها حذف می‌شوند و مقدار آنها باید در مبتلایان به نارسایی کلیوی کاهش یابد.

## سمیت

در بیمارانی که به دلیل مصرف داروهای مدر، محدودیت نمک در رژیم غذایی یا از دست‌دادن مایع از دستگاه گوارش، کمبود حجم دارند، افت فشارخون شدید می‌تواند در دفعات اولیه استفاده از هر مهارکننده ACE رخ دهد. دیگر عوارض جانبی که میان تمام مهارکننده‌های ACE مشترکند عبارتند از: نارسایی حاد کلیوی (به ویژه در بیمارانی که تنگی دو طرفه شریان کلیوی یا تنگی شریان در تنها کلیه خود دارند)، هایپرکالمی، سرفه خشک که گاهی با خس‌خس همراه است و آنژیوادم. ایجاد هایپرکالمی در مبتلایان به نارسایی کلیوی یا دیابت محتمل‌تر است. به نظر می‌رسد برادی‌کینین و ماده P مسئول سرفه و آنژیوادمی باشد که با مهارکردن ACE مشاهده می‌شود.

مهارکننده‌های ACE طی سه ماهه دوم و سوم حاملگی ممنوع می‌باشند زیرا خطر افت فشارخون جنین، آنوری و نارسایی کلیوی، که گاهی با ناهنجاری‌های جنین یا مرگ همراه می‌باشند، وجود دارد. شواهد اخیر، مواجهه با مهارکننده‌های ACE در سه ماهه اول را نیز در افزایش خطر تراتوژنی آنها دخیل می‌دانند. کاپتوپریل به خصوص هنگامی که در مقادیر بالا در مبتلایان به نارسایی کلیوی تجویز شود، ممکن است سبب نوتروپنی یا پروتئینوری شود. اثرات سمی جزئی‌تر شامل تغییر حس چشایی، راش‌های جلدی آلرژیک و تب دارویی است که ممکن است در ۱۰٪ بیماران رخ دهد.

تداخلات دارویی مهم آنها، مربوط به زمانی است که بیمار از مکمل‌های پتاسیم یا مدرهای نگهدارنده پتاسیم استفاده کند که ممکن است به هایپرکالمی بیانجامند. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی احتمالاً با مهار اتساع عروقی توسط برادی‌کینین، اثر افت فشارخون مهارکننده‌های ACE را مختل کنند. این عمل آنها حداقل تا حدودی به واسطه پروستاگلاندین‌ها انجام می‌شود.

# داروهای مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین

**لوزارتان**[1] و **والزارتان**[2] اولین مسدودکننده‌های گیرنده نوع I آنژیوتانسین II ($AT_1$) بودند که وارد بازار شدند. **کاندسارتان**[3]، **اپروسارتان**[4]، **ایربسارتان**[5] و **تلمی‌سارتان**[6] و **المسارتان**[7] نیز همچنین در دسترس می‌باشند. این داروها هیچ تأثیری بر متابولیسم برادی‌کینین نداشته و بنابراین نسبت به مهارکننده‌های ACE، به طور انتخابی‌تری اثرات آنژیوتانسین را مهار می‌کنند. همچنین این داروها، در مقایسه با مهارکننده‌های ACE، قابلیت مهار عمل آنژیوتانسین کامل‌تری دارند زیرا آنزیم‌های دیگری علاوه بر ACE نیز قادرند آنژیوتانسین II را تولید کنند. مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین مزایایی مشابه مهارکننده‌های ACE در مبتلایان به نارسایی قلبی و بیماری مزمن کلیوی دارند. پارامترهای فارماکوکینتیکی لوزارتان در جدول

1- Losartan
2- Valsartan
3- Candesartan
4- Eprosartan
5- Irbesartan
6- Telmisartan
7- Olmesartan

۲-۱۱ آمده است. عوارض جانبی آن مشابه مهارکننده‌های ACE می‌باشد از جمله خطر استفاده از آن حین حاملگی. سرفه و آنژیوادم رخ دهند اما شیوع آن بسیار کمتر است، مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین در بیمارانی که واکنش‌ها را نسبت به مهارکننده‌های ACE نشان می‌دهند کاربرد دارند. ترکیب یک مسدودکنده آنژیوتانسین به همراه مهارکننده ACE یا آلیس کایرین از آن جهت توصیه نمی‌شود زیرا کارآزمایی‌های بالینی اخیر سمیت بالینی آن‌ها در شکل ترکیبی نشان داده‌اند.

## ■ فارماکولوژی بالینی عوامل ضد فشارخون بالا

درمان فشارخون بالا یک مشکل منحصر به فرد محسوب می‌شود. این بیماری معمولاً در سراسر زندگی فرد وجود داشته و تا قبل از مراحل پیشرفته علائم کمی ایجاد می‌کند. جهت درمان مؤثر باید روزانه داروهایی مصرف شوند که ممکن است گران باشند و اغلب عوارض جانبی ایجاد می‌کنند. بنابراین پزشک باید اطمینان داشته باشد که فشارخون بالا، یک مساله دائمی بوده و نیاز به درمان دارد و نیز باید علل ثانویه فشارخون بالا که می‌توانند با اعمال جراحی خاص درمان شوند را رد نماید. اطمینان از دائمی‌بودن فشارخون به خصوص در افرادی که افزایش خفیفی در فشارخون دارند با اندازه‌گیری فشارخون حداقل در ۳ نوبت مختلف حاصل می‌شود. پایش سیار فشارخون ممکن است بهترین معیار پیش‌بینی‌کننده خطر و تعیین‌کننده لزوم‌درمان در افزایش خفیف فشارخون باشد. فشارخون بالای سیستولی ایزوله و فشارخون بالا در افراد مسن نیز از درمان سود می‌برند.

به محض این که فشارخون بالا اثبات شد، این سوال که آیا بیمار نیاز به درمان دارد و این که چه داروهایی باید استفاده شوند، باید مد نظر قرار گیرند. سطح فشارخون، سن بیمار، شدت آسیب عضو به واسطه فشارخون بالا (اگر رخ داده باشد) و وجود فاکتورهای خطر قلبی عروقی باید همگی لحاظ شوند. ارزیابی عملکرد کلیوی و وجود پروتئینوری، در انتخاب داروی ضد فشارخون سودمند می‌باشد. سطوح و اهداف درمانی در جدول ۱-۱۱ توضیح داده شده است. در این مرحله بیماران بایستی از جهت ماهیت پرفشاری خون و اهمیت درمانی که وی می‌تواند دریافت کند مطلع شده تا بتواند بهترین تصمیم را اتخاذ کند.

زمانی که تصمیم به درمان گرفته شد، باید یک رژیم درمانی طراحی شود. انتخاب داروها بر اساس سطح فشارخون، وجود و شدت آسیب در انتهای اندام‌ها و وجود سایر بیماری‌ها صورت می‌گیرد. فشارخون شدید که با عوارض تهدیدکننده حیات همراه است، نیاز به درمان سریع‌تر با داروهای مؤثرتر دارد. با این وجود، اغلب مبتلایان به فشارخون اولیه، ماهها یا سال‌ها فشارخون بالایی داشته‌اند و بهترین روش آن است که درمان به صورت تدریجی آغاز گردد.

آموزش بیمار در زمینه سیر طبیعی و ماهیت فشار خون بالا و اهمیت پذیرش درمان و نیز عوارض جانبی بالقوه داروها ضروری است. چاقی نیز باید درمان شود و داروهایی که موجب افزایش فشارخون می‌شوند (ضد احتقان‌های سمپاتیکی، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی، ضد بارداری‌های خوراکی و بعضی داروهای گیاهی) در صورت امکان باید حذف شوند. جلسات پیگیری باید به اندازه‌ای باشد که بیمار را متقاعد کند که پزشک بیماری او را جدی محسوب کرده است در هر جلسه پی‌گیری، اهمیت درمان باید مجدداً تاکید شود و به پرسش‌های بیمار در زمینه مقدار مصرفی داروها یا عوارض جانبی آنها پاسخ داده شود، ساده‌کردن رژیم درمانی و تشویق بیمار به کنترل فشارخون در منزل دیگر عواملی هستند که پذیرش درمان را بهبود می‌بخشند.

## درمان سرپایی فشارخون بالا

قدم اول در درمان فشارخون بالا ممکن است غیردارویی باشد. همان گونه که قبلاً شرح داده شد، محدودیت نمک رژیم غذایی می‌تواند در بسیاری از بیمارانی که افزایش خفیف فشارخون دارند، درمان مؤثری باشد. در یک رژیم غذایی متوسط آمریکایی حدود ۲۰۰ میلی‌اکی‌والان سدیم در روز مصرف می‌شود. یک رژیم معقول در درمان فشارخون بالا حاوی ۱۰۰-۷۰ میلی‌اکی‌والان سدیم در روز است که با نمک نزدن به غذا حین پخت و پس از آن و اجتناب از غذاهای فرآوری شده که نمک بالایی دارند، قابل دستیابی است. رژیم غذایی غنی از میوه، سبزی و محصولات لبنی کم چرب (که محتوای چربی اشباع شده آنها کم است) و نیز تعدیل دریافت الکل (که بیش از ۲ بار در روز نباشد) نیز فشارخون را پایین می‌آورد.

نشان داده شده است که کاهش وزن حتی بدون محدودیت دریافت نمک، فشارخون را در ۷۵٪ بیماران دارای اضافه وزنی که دچار افزایش خفیف تا متوسط فشارخون هستند، به سطح طبیعی می‌رساند. در بعضی مطالعات (نه همه آنها) نشان داده شده است که ورزش منظم فشارخون را در مبتلایان به فشار خون بالا، پایین می‌آورد.

در مورد کنترل دارویی افزایش خفیف فشارخون، در بسیاری از بیماران فشارخون می‌تواند با استفاده از یک دارو به سطح طبیعی برسد. با این وجود، اغلب مبتلایان به فشارخون بالا، نیاز به دو یا چند داروی ضد فشارخون دارند (کادر فشارخون بالای مقاوم به درمان و درمان‌های چند دارویی را ببینید). مدرهای تیازیدی، مسدودکننده‌های گیرنده $\beta$، مهارکننده‌های ACE، مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های کانال‌های کلسیم همگی نشان داده شده است که عوارض فشارخون بالا را کاهش داده و می‌توانند به عنوان درمان دارویی اولیه استفاده شوند. در مورد مدرها این نگرانی وجود دارد که تأثیر منفی آن‌ها بر چربی سرم یا ایجاد اختلال در تحمل گلوکز ممکن است به خطر بیماری عروق کرونر بیافزاید و همین امر مزیت آنها در کاهش فشارخون را تحت تأثیر قرار دهد. با این وجود، اخیراً یک کارآزمایی بالینی وسیع انجام شده است که داروهای مختلف ضد فشارخون بالا (در شروع درمان به کار گرفته می‌شوند) را با هم مقایسه می‌کند. در این مطالعه نشان داده شد است که کلرتالیدون[1] (یک مدر تیازیدی) به اندازه دیگر عوامل در کاهش مرگ ناشی از بیماری عروق کرونر و سکته قلبی غیر کشنده مؤثر است و در پیشگیری از نارسایی قلبی بهتر از آملودیپین و در پیشگیری از سکته قلبی بهتر از لیزینوپریل می‌باشد. بتابلوکرها در کاهش عوارض قلبی و عروقی تأثیر کمی داشته و لذا به عنوان داروی خط اول در درمان پرفشاری خون غیرپیچیده توصیه نمی‌شود.

در انتخاب داروهای ضد فشارخون بالا، وجود بیماری همراه باید لحاظ شود زیرا ممکن است، بیمار از یک داروی منفرد برای دو بیماری سود ببرد. به عنوان مثال، داروهای مهارکننده سیستم رنین ـ آنژیوتانسین، به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت یا بیمارانی که شواهدی از بیماری کلیوی مزمن همراه با پروتئینوری دارند، مفید می‌باشند. مسدودکننده‌های گیرنده بتا یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم در بیمارانی که آنژین دارند و مدرها، مهارکننده‌های ACE، مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین، مسدودکننده‌های گیرنده $\beta$ یا هیدرالازین در بیمارانی که از نارسایی قلبی رنج می‌برند و مسدودکننده‌های گیرنده‌های $\alpha_1$ در مردانی که هایپرپلازی خوش‌خیم پروستات دارند مفیدند. نژاد نیز ممکن است بر انتخاب دارو مؤثر باشد: به طوری که آمریکایی‌های آفریقایی‌تبار به مدرها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم بهتر پاسخ می‌دهند تا مسدودکننده‌های گیرنده $\beta$ و مهارکننده‌های ACE. چینی‌ها نیز به اثرات مسدودکننده‌های گیرنده $\beta$ حساس‌تر بوده و ممکن است به مقادیر کمتری احتیاج داشته باشند.

اگر یک دارو فشارخون را به اندازه کافی کنترل نکند، داروهای واجد جایگاه عمل مختلف، می‌توانند ترکیب شوند تا فشارخون را به طور مؤثری پایین آورده و نیز سمیت را به حداقل برسانند ("مراقبت قدم به قدم"[2]). اگر مدر در درمان اولیه مورد استفاده قرار نگیرد، یک مهارکننده ACE یا مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین اغلب به عنوان داروی دوم انتخاب می‌شود. اگر چهار دارو مورد نیاز باشد، یک عامل تضعیف‌کننده سمپاتیک نظیر مسدودکننده $\beta$ یا کلونیدین بایستی مدنظر قرار گیرد. در ایالات متحده آمریکا ترکیبات دارویی ثابت شامل یک مسدودکننده گیرنده $\beta$، یک مهارکننده ACE یا یک مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین به علاوه یک تیازید، یا یک گیرنده آنژیوتانسین به علاوه یک تیازید می‌باشند. ترکیبات دارویی ثابت این عیب را دارند که اجازه تنظیم مقدار هر یک از داورها را نمی‌دهند اما با کاهش قرص‌های مصرفی، پذیرش درمان را بهبود می‌بخشند.

ارزیابی فشارخون در مطب باید شامل اندازه‌گیری فشار خون در وضعیت‌های خوابیده، نشسته و ایستاده باشد. تلاش باید در جهت طبیعی‌کردن سطح فشارخون در وضعیت یا سطح فعالیتی باشد که جهت بیمار معمول است. مطالعه گسترده "درمان بهینه فشارخون" اظهار می‌کند که حداکثر فشار بهینه ۱۳۸/۸۳ میلی‌متر جیوه است. پایین آوردن فشارخون به کمتر از این سطح مزیت بیشتری برای بیمار ندارد. با این وجود در بیماران دیابتی، سرعت وقایع با پایین‌آوردن هر چه بیشتر فشارخون پیوسته کاهش می‌یابد. فشارخون بالای سیستولی (بیش از ۱۵۰ میلی‌متر جیوه با وجود فشارخون دیاستولی طبیعی) یک فاکتور خطر قلبی عروقی قوی در افراد بالاتر از ۶۰ سال محسوب شده و باید درمان شود. پیشرفت‌های اخیر در درمان پرفشاری خون سرپایی شامل کنترل تلفنی با پزشک یا داروساز مسئول که نشان داده شده کنترل فشارخون را به صورت مؤثری مدیریت نموده است.

علاوه بر عدم پذیرش درمان، سایر علل عدم پاسخ به درمان دارویی عبارتند از: دریافت سدیم زیاد و درمان ناکافی با مدرها همراه با بالابودن حجم خون، و داروهایی چون ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، مقلدهای سمپاتیک بدون نسخه، سوءمصرف محرک‌ها (آمفتامین یا کوکائین) یا مقادیر زیاد کافئین و داروهای ضدبارداری خوراکی. این عوامل می‌توانند با اعمال بعضی داروهای ضد فشارخون بالا تداخل کرده یا مستقیماً فشارخون را بالا می‌برند.

1- Chlorthalidone
2- Stepped care

## اداره اورژانس‌های فشارخون بالا

با وجود تعداد زیاد بیمارانی که از فشارخون بالای مزمن رنج می‌برند، اورژانس‌های فشارخون نسبتاً نادرند. بالارفتن قابل توجه یا ناگهانی فشارخون ممکن است یک تهدید جدی برای زندگی باشد و کنترل سریع فشارخون در این شرایط ضرورت دارد. اورژانس‌های فشارخون بالا اغلب در بیمارانی که فشارخون‌شان شدید یا کنترل نشده است و در کسانی که به طور ناگهانی داروهای ضد فشارخون بالا را قطع می‌کنند رخ می‌دهد.

### تظاهرات بالینی و پاتوفیزیولوژی

اورژانس‌های فشارخون عبارتند از: فشارخون بالای همراه با آسیب عروقی (به اصطلاح فشارخون بالای بدخیم) و فشار خون بالای همراه با عوارض همودینامیک مانند نارسایی قلبی، سکته مغزی، یا آنوریسم آئورت پاره شده. فرآیند آسیب شناختی زمینه‌ای در فشارخون بالای بدخیم، آرتریوپاتی پیشرونده همراه با التهاب و نکروز شریانچه‌ها است. ضایعات عروقی در کلیه رخ می‌دهند که رنین آزاد می‌کنند و رنین نیز به نوبه خود تولید آنژیوتانسین و آلدوسترون را تحریک می‌کند. این مواد نیز فشارخون را بیشتر بالا می‌برند.

انسفالوپاتی ناشی از فشارخون بالا ویژگی کلاسیک فشارخون بالای بدخیم است. تظاهر بالینی آن به صورت سردرد شدید، آشفتگی روانی و اختلال درک بروز می‌نماید. تاری دید، تهوع و استفراغ و نقایص نورولوژیک موضعی نیز شایعند. اگر این شرایط درمان نشود، ممکن است در عرض ۴۸-۱۲ ساعت به سمت تشنج، خواب‌آلودگی، کما و حتی مرگ پیشرفت کند.

### درمان اورژانس‌های فشارخون بالا

کنترل کلی اورژانس‌های فشارخون بالا نیاز به مراقبت از بیمار در یک واحد مراقبت‌های ویژه همراه با ثبت دائم فشارخون شریانی نیاز دارد. در طول درمان دریافت مایعات و دفع آن باید به دقت کنترل گردد. وزن بدن که نمایانگر حجم کل مایعات بدن است نیز باید روزانه اندازه‌گیری شود.

جهت پایین آوردن سریع فشارخون (طی چند ساعت) داروهای ضد فشارخون تزریقی استفاده می‌شوند و به محض این که فشارخون در حد معقولی کنترل شد، درمان ضد فشارخون خوراکی باید جایگزین شود زیرا این درمان امکان کنترل درازمدت مناسب‌تر فشارخون را فراهم می‌آورد. هدف درمان در ساعات یا روزهای اول طبیعی‌کردن کامل فشارخون نیست زیرا فشارخون بالای مزمن همراه با تغییراتی در خود تنظیمی جریان خون مغزی است. بنابراین رساندن سریع فشارخون به سطح طبیعی ممکن است به افت خونرسانی مغز و آسیب مغزی بیانجامد. به علاوه، فشارخون باید با حفظ فشار خونی دیاستولی حداقل در حد ۱۱۰-۱۰۰ میلی‌متر جیوه، حدود ۲۵٪ پایین آورده شود. متعاقباً فشارخون می‌تواند با استفاده از درمان خوراکی طی چند هفته به سطح طبیعی برسد. دارویی که معمولاً در درمان اورژانس‌های فشارخون بالا استفاده می‌شود، یک متسع‌کننده عروقی به نام سدیم نیتروپروساید است. فنول دوپام، نیتروگلیسیرین، لابتالول، مسدودکننده‌های کانال کلسیم، دیازوکساید و هیدرالازین دیگر داروهای تزریقی هستند که ممکن است مؤثر باشند. اسمولول اغلب جهت کنترل فشارخون بالای حین و بعد از عمل جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. مدرهایی چون فورزماید جهت جلوگیری از افزایش حجمی که به طور تیپیک حین استفاده از متسع‌کننده‌های عروقی قوی رخ می‌دهد، تجویز می‌گردد.

## پاسخ مطالعه مورد

بیمار مبتلا به افزایش فشارخون مرحله یک براساس طبقه‌بندی JNC می‌باشد (جدول ۱-۱۱ را ببینید). اولین پرسش در کنترل این بیمار آن است که درمان فشارخون این فرد چقدر ضرورت دارد. فاکتورهای خطر قلبی و عروقی در این مرد شامل تاریخچه خانوادگی ابتلا به بیماری‌های کرونری و افزایش کلسترول می‌باشد. شواهد حاکی از بزرگی بطن چپ در EKG می‌باشد. با توجه به تاریخچه خانوادگی، این بیمار احتمالاً مبتلا به فشارخون اولیه می‌باشد اما به هر حال بیمار بایستی تست‌های غربالگری معمول نظیر عملکرد کلیوی، عملکرد تیروئید، و اندازه‌گیری الکترولیت سرم را انجام دهد. به منظور تعیین اینکه آیا هایپرتروفی بطن چپ بیمار به طور ثانویه ناشی از بیماری‌های دریچه‌ای و یا ساختاری قلب است یا خیر یک الکتروکاردیوگرام بایستی انجام شود.

کنترل ابتدائی در این بیماران می‌تواند شامل تغییرات رژیم و ورزش ایروبیک باشد. اما بسیاری از بیماران این چنینی نیازمند دارو می‌باشند. مدرهای تیازیدی با دوزهای کم ارزان بوده، اثرات جانبی کمی داشته و در بسیاری از بیماران مبتلا به فشارخون متوسط مؤثر می‌باشند. سایر داروهای خط اول شامل

مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌باشند. در صورتی که بیمار مبتلا به بیماری عروق کرونر بوده و یا فشار خون ناپایدار باشد بایستی از مسدودکننده‌های $\beta$ نیز استفاده کرده و این نوع داروها مورد توجه قرار گیرند. تنها یک دارو بایستی تجویز شده و بیمار بایستی هر ماه مورد ارزیابی قرار گیرد. در صورتی که نیاز به استفاده به دو دارو بود یکی از دو دارو بایستی از مدرهای تیازیدی باشد. به محض کنترل فشارخون، بیمار بایستی برنامه تغییر سبک زندگی و مصرف داروها را همزمان به طور دوره‌ای ادامه دهد.

## PREPARATIONS AVAILABLE



| Generic name | available as |
|---|---|
| **BETA ADRENOCEPTOR BLOCKERS** | |
| Acebutolol | Generic, Sectral |
| Atenolol | Generic, Tenormin |
| Betaxolol | Generic, Kerlone |
| Bisoprolol | Generic, Zebeta |
| Carvedilol | Generic, Coreg |
| Esmolol | Generic, Brevibloc |
| Labetalol | Generic, Normodyne, Trandate |
| Metoprolol | Generic, Lopressor, Toprol-XL |
| Nadolol | Generic, Corgard |
| Nebivolol | Bystolic |
| Penbutolol | Levatol |
| Pindolol | Generic, Visken |
| Propranolol | Generic, Inderal, Inderal LA |
| Timolol | Generic, Blocadren |
| **CENTRALLY ACTING SYMPATHOPLEGIC DRUGS** | |
| Clonidine | Generic, Catapres, Catapres-TTS |
| Guanabenz | Generic, Wytensin |
| Guanfacine | Generic, Tenex |
| Methyldopa | Generic, Methyldopate HCl |
| **POSTGANGLIONIC SYMPATHETIC NERVE TERMINAL BLOCKERS** | |
| Guanadrel | Hylorel |
| Guanethidine | Ismelin |
| Reserpine | Generic |
| **ALPHA₁ SELECTIVE ADRENOCEPTOR BLOCKERS** | |
| Doxazosin | Generic, Cardura |
| Prazosin | Generic, Minipress |
| Terazosin | Generic, Hytrin |
| **GANGLION BLOCKING AGENTS** | |
| Mecamylamine | Generic (orphan drug for Tourette's syndrome) |
| **VASODILATORS USED IN HYPERTENSION** | |
| Diazoxide | Hyperstat IV, Proglycem (oral for insulinoma) |
| Fenoldopam | Corlopam |
| Hydralazine | Generic, Apresoline |
| Minoxidil | Generic, Loniten |
| Topical | Rogaine |
| Nitroprusside | Generic, Nitropress |
| **CALCIUM CHANNEL BLOCKERS** | |
| Amlodipine | Generic, Norvasc |
| Clevidipine | Cleviprex |
| Diltiazem | Generic, Cardizem, Cardizem CD, Cardizem SR, Dilacor XL |
| Felodipine | Generic, Plendil |
| Isradipine | Generic, DynaCirc, Dynacirc CR |
| Nicardipine | Generic, Cardene, Cardene SR, Cardene IV) |
| Nifedipine | Generic, Adalat, Procardia, Adalat CC, Procardia-XL |
| Nisoldipine | Generic, Sular |
| Verapamil | Generic, Calan, Isoptin, Calan SR, Verelan |
| **ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS** | |
| Benazepril | Generic, Lotensin |
| Captopril | Generic, Capoten |
| Enalapril | Generic, Vasotec, Enalaprilat (parenteral) |
| Fosinopril | Generic, Monopril |
| Lisinopril | Generic, Prinivil, Zestril |
| Moexipril | Generic, Univasc |
| Perindopril | Generic, Aceon |
| Quinapril | Generic, Accupril |
| Ramipril | Generic, Altace |
| Trandolapril | Generic, Mavik |
| **ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS** | |
| Azilsartan | Edarbi |
| Candesartan | Generic, Atacand |
| Eprosartan | Generic, Teveten |
| Irbesartan | Generic, Avapro |
| Losartan | Generic, Cozaar |
| Olmesartan | Benicar |
| Telmisartan | Generic, Micardis |
| Valsartan | Diovan |
| **RENIN INHIBITOR** | |
| Aliskiren | Tekturna |

خلاصه: داروهای کاربردی در فشارخون

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **دیورتیک‌ها** | | | | |
| • تیازیدها: هیدروکلروتیازید، کلرتالیدون | بلوک ناقل Na/Cl در توبول‌های پیچیده دیستال کلیوی | کاهش حجم خون همراه با اثرات عروقی کم شناخته شده | هیپرتانسیون، نارسایی خفیف قلبی | |
| • دیورتیک‌های لوپ: فوروزماید | بلوک Na/K/2Cl در لوپ هنله | همچون تیازیدها، با کارایی بیشتر | هیپرتانسیون شدید، نارسایی قلبی | فصل ۱۵ را ببینید |
| • اسپیرونولاکتون، اپلرنون | بلوک گیرنده آلدوسترون در توبول جمع‌کننده | افزایش ترشح Na و کاهش ترشح K احتمالاً در کاهش مرگ و میر نارسایی قلبی مفید است | آلدوسترونیسم، نارسایی قلبی، هیپرتانسیون | |
| **ضد سمپاتیک‌ها با اثرات مرکزی** | | | | |
| • کلونیدین، متیل‌دوپا | فعال‌کردن گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha_2$ | کاهش خروجی مرکزی سمپاتیک، کاهش رهاسازی نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب نورآدرنرژیک | هیپرتانسیون، کلونیدین همچنین در درمان علایم ترک داروهای اعتیاد به کار گرفته می‌شود | خوراکی، کلونیدین همچنین چسب پوستی هم دارد. سمیت: آرامش‌بخشی، آنمی همولیتیک متیل‌دوپا |
| **بلوک‌کننده‌های انتهای اعصاب سمپاتیک** | | | | |
| • رزرپین | مهار ناقل وزیکولی آمین در اعصاب نورآدرنرژیک و تخلیه ذخایر آمینی | کاهش تمامی اثرات سمپاتیک به ویژه قلبی ـ عروقی و کاهش فشارخون | هیپرتانسیون ولی به طور نادر تجویز می‌شود. | خوراکی. طول اثر طولانی (روزها) سمیت: رزرپین: افسردگی روانی، اختلالات گوارشی |
| • گوانتیدین | تداخل با رهاسازی آمین و جایگزین نوراپی‌نفرین در وزیکول‌ها می‌شود | همچون رزرپین | همچون رزرپین | گوانتیدین: هیپوتانسیون ارتوستاتیک شدید. اختلال عملکرد جنسی |
| **بلوک‌کننده‌های آلفا** | | | | |
| • پرازوسین<br>• ترازوسین<br>• دوکسازوسین | مهار انتخابی گیرنده آدرنرژیک $\alpha_1$ | ممانعت از انقباض عروقی سمپاتیکی. کاهش تونوسیته عضلات صاف پروستاتیک | هیپرتانسیون، هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات | خوراکی. سمیت: هیپوتانسیون ارتوستاتیک |
| **بلوک‌کننده‌های بتا** | | | | |
| • متوپرولول، سایرین<br>• کارودیلول<br>• نبی‌ولول | بلوک گیرنده‌های $\beta_1$ کارودیلول همچنین گیرنده‌های $\alpha$ را مهار می‌کند<br>نبی‌ولول همچنین سبب آزاد شدن نیتریک اسی می‌شود | ممانعت از تحریک سمپاتیک قلبی. کاهش رهاسازی رنین | هیپرتانسیون، نارسایی قلبی | فصل ۱۰ را ببینید |
| • پروپرانولول: نوع اصلی $\beta$بلوکر غیرانتخابی | | | | |
| • متوپرولول، اتنولول: بلوک کننده انتخابی $\beta_1$که مصرف گسترده دارد. | | | | |

خلاصه: داروهای کاربردی در فشارخون (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **متسع کننده‌ها (وازودیلاتورها)** | | | | |
| • وراپامیل<br>• دیلتیازم | بلوک غیرانتخابی کانال‌های کلسیمی نوع L | کاهش ضربان و برون‌ده قلبی<br>کاهش مقاومت عروقی | هیپرتانسیون، آنژین، آریتمی | فصل ۱۲ را ببینید |
| • نیفدیپین آملودیپین، سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها | بلوک کانال‌های کلسیمی عروقی > کانال‌های کلسیمی قلبی | کاهش مقاومت عروقی | هیپرتانسیون | فصل ۱۲ را ببینید |
| • هیدرالازین | تحریک رهاسازی اکسید نیتریک | اتساع عروقی. کاهش مقاومت عروقی. آرتریول‌ها حساس‌تر از وریدها هستند. تاکی‌کاردی رفلکسی | هیپرتانسیون. مینوکسیدیل همچنین در درمان طاس‌شدن کاربرد دارد. | خوراکی: سمیت: آنژین، تاکی‌کاردی. هیدرالازین: سندرم شبه‌لوپوس<br>مینوکسیدیل: هیپرتریکوزیس (پرمویی) |
| • مینوکسیدیل | متابولیت آن باعث بازکردن کانال‌های K در عروق عضلات صاف می‌شود. | | | |
| **داروهای تزریقی** | | | | |
| • نیتروپروساید | رهاسازی اکسید نیتریک | متسع‌کننده عروقی قدرتمند | اورژانس‌های فشارخون بالا | تزریقی: طول اثر کوتاه<br>سمیت: کاهش فشارخون بیش از حد، شوک |
| • فنول‌دوپام | فعال‌کردن گیرنده‌های $D_1$ | | | |
| • دیازوکساید | گشودن کانال‌های K | | | |
| • لابتالول | مسدودکننده $\alpha$ و $\beta$ | | | |
| **مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)** | | | | |
| • کاپتوپریل، بسیاری دیگر | مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین | کاهش سطوح آنژیوتانسین II و کاهش انقباض عروقی و ترشح آلدوسترون، افزایش برادی‌کینین | فشارخون بالا، نارسایی قلبی، دیابت | خوراکی. سمیت: سرفه، آنژیوادم، تراتوژن |
| **مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین** | | | | |
| • لوسارتان، بسیاری دیگر | مهار گیرنده‌های آنژیوتانسین AT1 | مشابه مهارکننده‌های ACE اما سبب افزایش برادی‌کینین نمی‌شود | فشارخون بالا، نارسایی قلبی | خوراکی. سمیت: مشابه مهارکننده ACE اما بدون سرفه |
| **مهارکننده رنین** | | | | |
| • آلیسکیرین | مهار فعالیت آنزیم رنین | کاهش آنژیوتانسین I و II و آلدوسترون | فشارخون بالا | خوراکی. سمیت: هیپرکالمی، نارسایی کلیوی. بالقوه تراتوژن |

فصل

# ۱۲ داروهای متسع‌کننده عروق و درمان آنژین صدری

## مطالعه مورد

بیمار ۵۲ ساله‌ای با سابقه درد ناگهانی قفسه سینه در حین نرمش یا شنا مراجعه نموده است. درد وی به صورت زیرجناغی بوده که گاهی به فک پایین نیز کشیده شده و بعد از ۱۰ تا ۱۵ دقیقه ناپدید شده است. وی سابقه هایپرلیپیدمی (سطح کلسترول تام 245mg/dL و سطح لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) 160mg/dL بوده است). وی رژیم غذایی توصیه شده از سوی پزشک را رعایت نکرده است. پدر وی از یک حادثه قلبی در سن ۵۵ سالگی زنده مانده است اما عموی وی بر اثر بیماری قلبی در سن ۶۰ سالگی فوت شده است. در معاینات پزشکی فشارخون بیمار ۱۴۵/۹۵ میلی‌متر جیوه بوده و ضربان قلب وی ۸۰ ضربه در دقیقه بود. علائم شاخص بالینی دیگری نداشته جز اینکه سطح الکتروکاردیوگرام وی نرمال بوده و اندکی هایپرتروفی بطنی خفیفی را نشان می‌دهد. با فرض اینکه تشخیص آنژین کوششی پایدار صحیح باشد، چه درمانی برای این بیمار پیشنهاد می‌شود؟

بیماری‌های ایسکمیک قلب، یکی از شایع‌ترین بیماری‌های قلبی - عروقی به ویژه در کشورهای پیشرفته می‌باشد، و آنژین صدری شایع‌ترین حالت ایسکمی بافتی است که داروهای متسع‌کننده‌های عروقی در آن کاربرد دارند. آنژین صدری به درد قفسه سینه‌ای اطلاق می‌شود. که در اثر تجمع متابولیت‌های حاصل از ایسکمی میوکارد به وجود می‌آید. نیترات‌های آلی مانند **نیتروگلیسیرین** راهکار اصلی بهبود فوری آنژین هستند. **مسدودکننده‌های کانال کلسیم** گروه دیگری از متسع‌کننده‌های عروقی هستند که به ویژه در مرحله پروفیلاکسی، اهمیت دارند. **مسدودکننده‌های** $\beta$ که از متسع‌کننده‌های عروقی **نیستند** نیز در پروفیلاکسی مفیدند. چندین گروه دارویی، از جمله داروهایی که متابولیسم میوکارد را تغییر می‌دهند و مهارکننده‌های انتخابی ضربان قلب، تحت بررسی و ارزیابی قرار دارند.

شایع‌ترین علت آنژین، انسداد عروق کرونری بزرگ به واسطه آتروم (Atheromatous) (بیماری عروق کرونری، CAD) می‌باشد. ناکافی بودن جریان خون در شرایط حضور CAD سبب **آنژین فعالیتی** (Effort angina) می‌شود که **آنژین کلاسیک** (Classic angina) نامیده می‌شود. با این وجود، اسپاسم گذرای موضعی این عروق که معمولاً به علت آتروم‌های زمینه‌ای می‌باشد، نیز می‌تواند ایسکمی میوکارد و درد قابل توجه ایجاد کند (**آنژین وازواسپاستیک یا واریانت**). آنژین واریانت، **آنژین پرینزمتال**[1] نیز نامیده می‌شود.

علت اصلی آنژین صدری، عدم تعادل بین نیاز قلب به اکسیژن و اکسیژن‌رسانی آن از طریق عروق کرونری است. این عدم تعادل در آنژین کوششی زمانی رخ می‌دهد که نیاز قلب به اکسیژن افزایش یافته (به ویژه حین ورزش) اما جریان خون کرونری به تناسب آن بالا نمی‌رود. ایسکمی حاصل معمولاً سبب درد می‌شود. در حقیقت، ذخیره جریان خون کرونری در چنین بیماری به علت اختلال عملکرد اندوتلیال که در واقع سبب نقص

1- Prinzmetal

در انبساط عروق می‌شود، دچار نقصان است. بنابراین ایسکمی تحت شرایطی که نیاز میوکاردیال به اکسیژن کمتر می‌باشد، نیز رخ می‌دهد. در بعضی افراد، ایسکمی با درد همراه نبوده و به صورت ایسکمی "خاموش"[1] یا "سیار"[2] است. در آنژین متغیر، اکسیژن‌رسانی به قلب در نتیجه اسپاسم برگشت‌پذیر عروق کرونر کاهش می‌یابد.

**آنژین ناپایدار**[3]، یک سندرم کرونری حاد است. این سندرم، به حالتی اطلاق می‌شود که حملات آنژین در حالت استراحت رخ دهند و یک افزایش در شدت، دفعات تکرار و طول مدت درد قفسه سینه در بیماری که قبلاً آنژین پایدار داشته است، ایجاد شود. آنژین ناپایدار به واسطه اپی‌زودهای افزایش مقاومت شریان کرونری یا ایجاد لخته‌های پلاکتی کوچک، در مجاورت پلاک آترواسکلروزی ایجاد می‌شود. در اغلب موارد مکانیسم کاهش جریان خون، ایجاد ترومبوس‌های مسدودکننده ناپایدار در محل پلاک پاره یا زخمی شده است. سیر و پیش‌آگهی آنژین ناپایدار متغیر است اما این گروه از سندرم‌های کرونری حاد ریسک بالایی از نظر سکته قلبی و مرگ دارند و یک اورژانس پزشکی می‌باشد.

از لحاظ نظری، عدم تعادل بین اکسیژن‌رسانی و تقاضای اکسیژن قلب، می‌تواند با **کاهش تقاضای اکسیژن** یا **افزایش عرضه** آن (با افزایش جریان کرونری) تصحیح شود. تقاضای اکسیژن در آنژین کوششی می‌تواند با کاهش کار قلبی یا (با توجه به برخی مطالعات) با تغییر متابولیسم قلب به سوی موادی که به ازای هر واحد ATP تولیدی نیاز به اکسیژن کمتری دارند، کاهش یابد. از سوی دیگر در آنژین متغیر، اسپاسم عروق کرونری می‌تواند توسط نیترات‌ها یا وازدیلاتورهای مسدودکننده‌های کانال کلسیم رفع شود. داروهای پایین‌آورنده چربی خون به خصوص "استاتین‌ها"[4] در درمان درازمدت بیماری آترواسکلروز اهمیت فراوانی یافته‌اند (فصل ۳۵ را ببینید). در آنژین ناپایدار، تدابیر بسیاری با هدف افزایش اکسیژن‌رسانی و کاهش نیاز به اکسیژن، به کار گرفته می‌شود.

## پاتوفیزیولوژی آنژین

### عوامل تعیین‌کننده تقاضای اکسیژن قلب

تعیین‌کننده‌های عمده نیاز قلب به اکسیژن در جدول ۱-۱۲ آمده‌اند. اثر فشارخون سرخرگی با واسطه تأثیر آن بر میزان فشار وارده بر جدار عروق، صورت می‌پذیرد. نیاز قلب به اکسیژن به علت فعالیت پیوسته آن، نسبتاً بالاست به طوری که حتی در

**جدول ۱-۱۲ عوامل تعیین‌کننده مصرف اکسیژن توسط قلب**

| |
|---|
| استرس جدار |
| فشار داخل بطنی |
| شعاع (حجم) بطنی |
| ضخامت جدار |
| ضربان قلب |
| قدرت انقباض |

غیاب استرس، ۷۵٪ اکسیژن موجود را استخراج می‌کند. زمانی که ضربان قلب، قدرت انقباضی، فشار شریانی یا حجم بطنی افزایش یابد، نیاز قلب به اکسیژن نیز افزایش می‌یابد. این تغییرات همودینامیک معمولاً طی ورزش و افزایش فعالیت سمپاتیک رخ می‌دهند و اغلب، آنژین را در مبتلایان به بیماری انسدادی عروق کرونر تشدید می‌نمایند.

داروهایی که اندازه قلب، ضربان قلب، یا قدرت انقباضی قلب را کاهش می‌دهند، باعث کاهش نیاز قلب به اکسیژن می‌شوند. بنابراین پیش‌بینی می‌شود داروهای متسع‌کننده عروق، مهارکننده‌های $\beta$ و بلوک‌کننده‌های کانال کلسیم، اثرات مفیدی در آنژین دارا باشند. بخش کوچک و متاخر جریان سدیم در طولانی‌کردن زمان کفه[5] و دوام جریان کلسیمی پتانسیل‌های فعال میوکارد، نقش دارد. داروهایی که این بخش متأخر جریان سدیم را مهار می‌کنند، قادر می‌باشند به گونه‌ای غیرمستقیم جریان کلسیم را کاهش داده و در نتیجه نیروی انقباضی قلب، بکاهند. قلب، غالباً اسیدهای چرب را جهت تولید انرژی به کار می‌گیرد. با این وجود، اکسیداسیون اسیدهای چرب نسبت به کربوهیدرات‌ها، به ازای هر واحد ATP تولیدی، اکسیژن بیشتری نیاز دارد. بنابراین، داروهایی که متابولیسم قلب را به سمت استفاده بیشتر از گلوکز تغییر می‌دهند (مهارکننده‌های اکسیداسیون اسید چرب)، می‌توانند (حداقل از نظر تئوری) تقاضای اکسیژن را بدون تغییر در همودینامیک کاهش دهند.

### عوامل تعیین‌کننده جریان خون کرونری و اکسیژن‌رسانی به قلب

در قلب سالم افزایش تقاضای اکسیژن با افزایش جریان خون کرونری پاسخ داده می‌شود. با توجه به اینکه جریان خون کرونری در طول سیستول به میزان غیرقابل اغماضی افت پیدا

1- Silent
2- Ambulatory
3- Unstable angina
4- Statin
5- Platear

می‌کند لذا جریان خون کرونری مستقیماً به فشار خونرسانی (فشار دیاستولی آئورت) و طول مدت دیاستول مربوط است. از آنجایی که جریان خون کرونری، طی سیستول به طور چشمگیری کاهش می‌یابد، در زمان تاکی‌کاردی، طول مدت دیاستول یک عامل محدودکننده خونرسانی قلب محسوب می‌شود. جریان خون کرونری با مقاومت بستر عروقی نسبت معکوس دارد. مقاومت عمدتاً توسط عوامل درون‌زاد از جمله محصولات متابولیسمی و فعالیت سیستم خودکار و نیز عوامل دارویی متعدد تعیین می‌گردد. آسیب اندوتلیوم عروق کرونری، توانایی اتساع آنها را تغییر داده و مقاومت عروق کرونری را افزایش می‌دهد.

## عوامل تعیین‌کننده تونوسیته عروقی

تونوسیته شریانچه‌ها و وریدهای محیطی (تانسیون عضله صاف)، هر دو در تعیین استرس وارد بر جدار قلب نقش مهمی ایفا می‌کنند (جدول ۱-۱۲). تونوسیته شریانچه‌ها، مستقیماً مقاومت عروق محیطی و در نتیجه فشار خون شریانی را کنترل می‌کند. طی سیستول، فشار داخل بطنی می‌بایست از فشار آئورت فراتر رود تا بتواند خون را خارج کند، بنابراین فشارخون شریانی در تعیین استرس وارد بر جدار طی سیستول اهمیت دارد. تونوسیته وریدها، ظرفیت جریان خون وریدی را تعیین و مقدار خون پنهان در سیستم وریدی را در برابر مقداری که به قلب بازگشته است، کنترل می‌کند. بنابراین تونوسیته وریدها استرس وارد بر جدار را طی دیاستول تعیین می‌کند.

تنظیم انقباض و شل‌شدن عضله صاف به‌صورت شماتیک در شکل ۱-۱۲ نشان داده شده است. مکانیسم‌های عمل انواع عمده داروهای متسع‌کننده عروق، در جدول ۳-۱۱ آورده شده است. همان گونه که در شکل‌های ۱-۱۲ و ۲-۱۲ نشان داده شده است، داروها می‌توانند عضله صاف را به طرق مختلفی شل کنند.

۱. **افزایش cGMP:** همان گونه که در شکل‌های ۱-۱۲ و ۲-۱۲ بیان شده است، cGMP، دفسفریلاسیون زنجیره‌های سبک میوزین را تسهیل کرده و از برهمکنش میوزین و اکتین جلوگیری می‌کند. **اکسید نیتریک**، یک فعال‌کننده مؤثر آنزیم گوانیلیل سیکلاز محلول است و عمدتاً با این مکانیسم عمل می‌کند. **نیتروپروساید** (فصل ۱۱ و ۱۹ را ببینید) و **نیترات‌های** آلی مولکول‌های مهمی هستند که اکسید نیتریک تولید می‌کنند و در درمان آنژین استفاده می‌شوند. بیماری آترواسکلروز ممکن است سنتز NO درون‌زا را کاهش دهد بنابراین نیاز عضله صاف عروقی را نسبت به منابع NO خارجی افزایش می‌دهد.

۲. **کاهش کلسیم درون سلولی:** قابل پیش‌بینی است که **مسدودکننده‌های کانال کلسیم** سبب اتساع عروقی شوند زیرا کلسیم داخل سلولی را کاهش می‌دهند. کلسیم داخل سلولی تعدیل‌کننده عمده فعال‌شدن کیناز زنجیره سبک میوزین است (شکل ۱-۱۲). (**مسدودکننده‌های بتا** و **مسدودکننده‌های کانال کلسیم**، نیز ورود کلسیم به فیبرهای عضله قلبی را کاهش داده و بنابراین در اکثر موارد، ضربان، قدرت انقباض و نیاز قلب به اکسیژن را کاهش می‌دهند.

۳. **تثبیت یا جلوگیری از دپلاریزاسیون غشاء سلولی عضلات صاف عروقی:** پتانسیل غشای سلول‌های تحریک‌پذیر با افزایش نفوذپذیری به پتاسیم در اندازه‌ای نزدیک به پتانسیل استراحت حفظ می‌شود. بازکننده‌های کانال پتاسیم مانند سولفات مینوکسیدیل (فصل ۱۱ را ببینید) نفوذپذیری کانال‌های پتاسیم (احتمالاً کانال‌های پتاسیم وابسته به ATP) را افزایش می‌دهند. برخی از داروهای جدید که جهت استفاده در درمان آنژین در مرحله تحقیقاتی هستند (مانند **نیکوراندیل**[1]) ممکن است تا حدودی با این مکانیسم عمل نمایند.

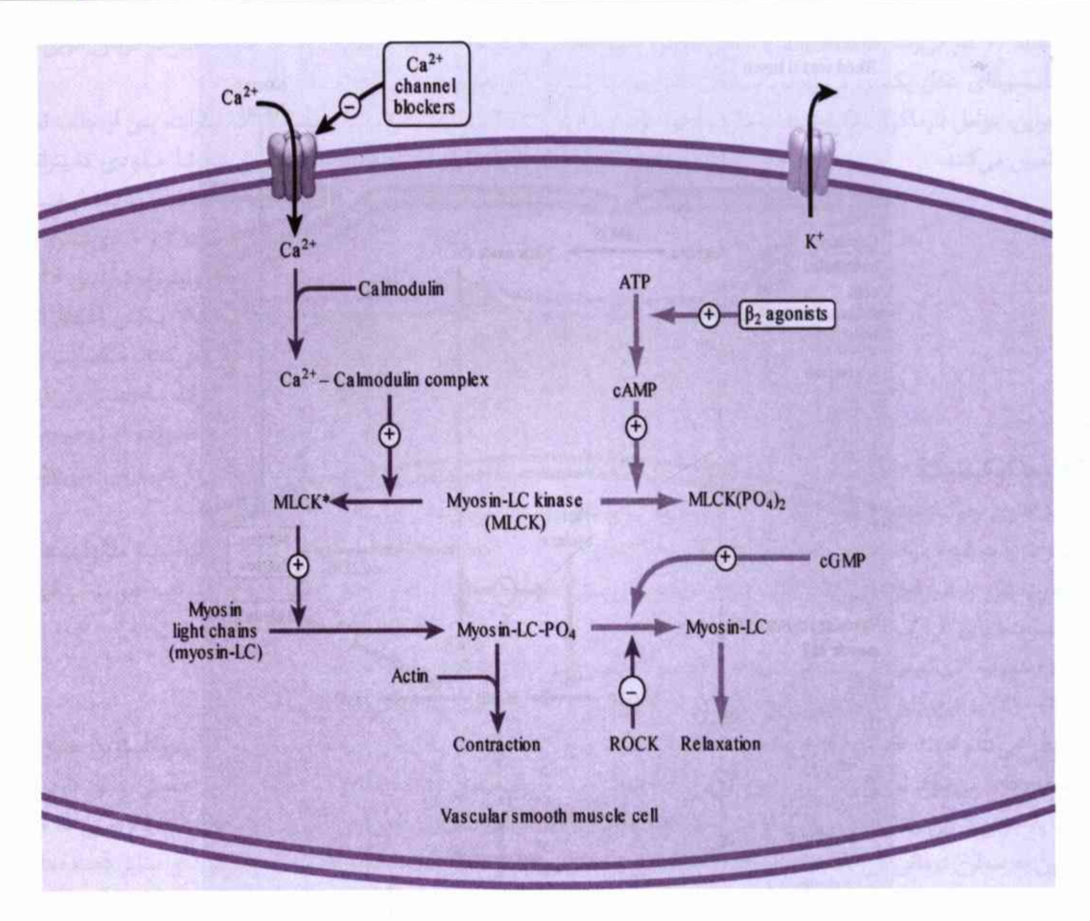
۴. **افزایش cAMP در سلول‌های عضله صاف عروقی:** همان گونه که در شکل ۱-۱۲ نشان داده شده است، افزایش cAMP، سرعت غیر فعال‌شدن کیناز زنجیره سبک میوزین را افزایش می‌دهد. این کیناز مسئول آغاز برهمکنش اکتین با میوزین در این سلول‌ها می‌باشد. به نظر می‌رسد این مکانیسم، مکانیسم زمینه‌ای اتساع عروقی ناشی از آگونیست‌های $\beta_2$ باشد، داروهایی که در درمان آنژین استفاده نمی‌شوند (چرا که اثرات تحریک کننده قلبی دارند) و یا ناشی از فنولوپام[2]، آگونیست $D_1$ که در اورژانس‌های فشارخون تجویز می‌گردد.

# ■ فارماکولوژی پایه داروهای مورد استفاده در درمان آنژین

## عمل دارو در آنژین

به طور سنتی سه گروه دارویی برای استفاده در درمان آنژین استفاده شده‌اند (نیترات‌های آلی، مسدودکننده‌های کانال کلسیم

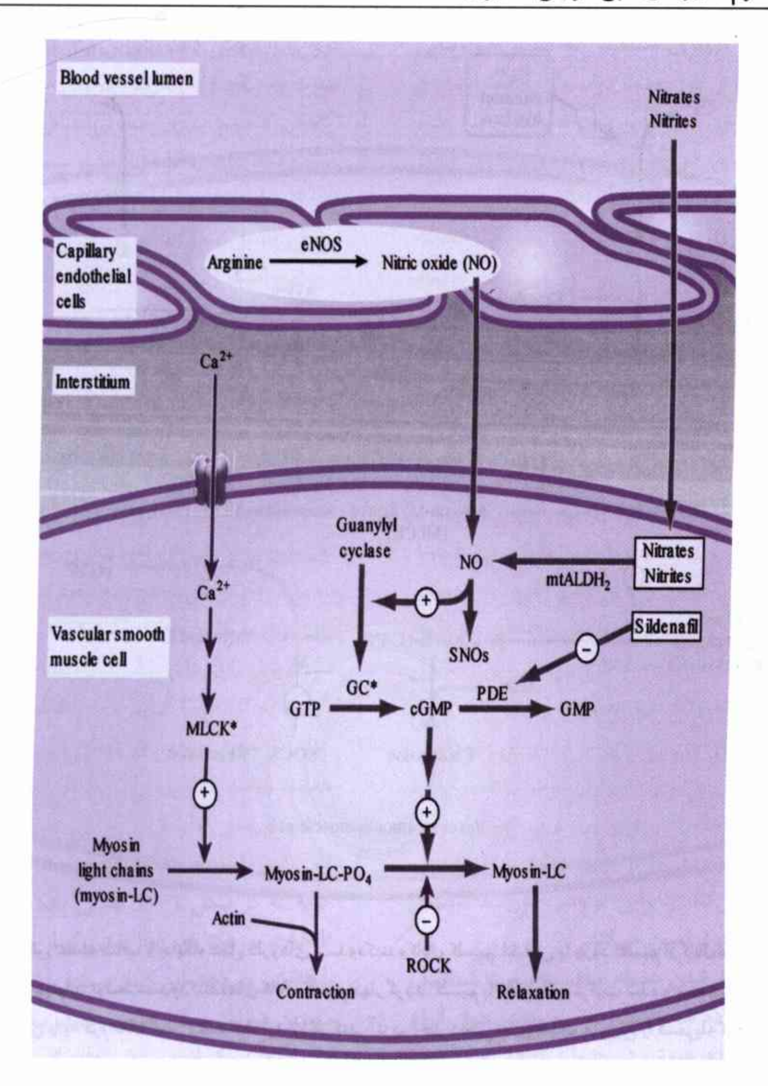
1- Nicorandil
2- Fenoldopam




**شکل ۱-۱۲.** کنترل انقباض عضله صاف و جایگاه عمل داروهای مسدودکننده کانال کلسیم. انقباض با ورود کلسیم از کانال‌های کلسیم ترانس ممبران آغاز می‌شود. این مرحله می‌تواند توسط مسدودکننده‌های کانال کلسیم مهار گردد. کلسیم با کالمودلین ترکیب شده و مجموعه‌ای را می‌سازد که آنزیم کیناز زنجیره سبک میوزین را به فرم فعال آن *(MLCK) تبدیل می‌کند. آنزیم اخیر زنجیره‌های سبک میوزین را فسفریله کرده و بنابراین برهمکنش اکتین و میوزین آغاز می‌شود. سایر پروتئین‌ها، کالپونین[1] و کالدسمون[2] (نشان داده نشده است)، طی مرحله شل‌شدن عضله صاف، فعالیت ATPase میوزین را مهار می‌کنند. برهمکنش با کمپلکس کالمودولین ـ $Ca^{2+}$ برهمکنش آنها را بر میوزین طی سیکل‌های انقباض را کاهش می‌دهد. آگونیست‌های $\beta_2$ (و دیگر مواردی که cAMP را افزایش می‌دهند) می‌توانند با غیر فعال‌کردن MLCK و تسهیل خروج کلسیم از سلول (نشان داده نشده است) سبب شل‌شدن عضله صاف شوند. cGMP توسط مکانیسمی که در شکل ۲-۱۲ نشان داده شده است، شل‌شدن عضله را تسهیل می‌کند. ROC= Rho= کیناز.

و مسدودکننده‌های بتا) که با کاهش عوامل تعیین‌کننده تقاضای اکسیژن (ضربان قلب، حجم بطنی، فشارخون و قدرت انقباض)، نیاز قلب به اکسیژن را کاهش می‌دهند. در بعضی بیماران، نیترات‌ها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌توانند سبب توزیع مجدد جریان خون کرونری شده و اکسیژن‌رسانی بافت ایسکمیک را افزایش دهد. همچنین در آنژین متغیر، این دو گروه دارویی می‌توانند با رفع اسپاسم شریان کرونری، اکسیژن‌رسانی قلب را افزایش دهند. داروهای جدیدتر که رانولازین[3] و ایوابرادین[4] نماینده آنها هستند، بعداً مورد بحث قرار می‌گیرد.

1- Calponin
2- Caldesmon
3- Ranolazine
4- Ivabradine




**شکل ۲-۱۲.** مکانیسم عمل نیترات‌ها، نیتریت‌ها و دیگر موادی که غلظت اکسید نتیریک (NO) را در عضلات صاف، افزایش می‌دهند. مراحلی که به شل‌شدن عضله می‌انجامند با پیکان‌های ضخیم نشان داده شده‌اند. (*MLCK= کیناز فعال شده زنجیره سبک میوزین [شکل ۱-۱۲ را ببینید]؛ *GC= گوانیلیل سیکلاز فعال شده؛ PDE= فسفودی‌استراز؛ eNOS= نیتریک اکساید سنتتاز اندوتلیال؛ mtALDH= آلدهیدوهیدروژناز میتوکندریایی -۲؛ ROC= رو کیناز.

## نیترات‌ها و نیتریت‌ها

### شیمی

این عوامل استرهای ساده اسیدنیتریک یا اسید نیترو پلی‌الکل‌ها هستند. **نیتروگلیسیرین** (Nitroglycerin) می‌تواند به عنوان نمونه اصلی این گروه محسوب شود. گرچه نیتروگلیسیرین در تولید دینامیت استفاده می‌شود، ولی ترکیباتی که در پزشکی استفاده می‌شوند، قابل انفجار نیستند. قرص‌های زیرزبانی نیتروگلیسیرین که به طور رایج استفاده می‌شود اگر به مدت طولانی بماند، به علت تبخیر یا جذب توسط سطوح پلاستیکی ممکن است قدرت خود را از دست بدهند، بنابراین، این دارو باید در محفظه‌های شیشه‌ای کاملاً بسته نگهداری شود. نیتروگلیسیرین به نور حساس نیست.

اگر چه که حساسیت به پدیده تحمل ممکن است متفاوت

باشد اما به نظر می‌رسد که تمام عوامل درمانی در گروه نیترات‌ها مکانیسم‌های عمل یکسان و عوارض سمیت مشابهی دارند. بنابراین، عوامل فارماکوکینتیکی، انتخاب دارو و نحوه درمان با آن را تعیین می‌کنند.

$$\begin{array}{l} H_2C-O-NO_2 \\ \quad | \\ HC-O-NO_2 \\ \quad | \\ H_2C-O-NO_2 \end{array}$$

Nitroglycerin
(glyceryl trinitrate)

## فارماکوکینتیک

کبد حاوی ردوکتاز نیترات آلی با ظرفیت بالاست که گروه‌های نیترات را به شیوه مرحله به مرحله از مولکول مادر جدا کرده و در نهایت دارو را غیرفعال می‌کنند. بنابراین، فراهمی زیستی نیترات‌های آلی خوراکی مرسوم (مانند نیتروگلیسیرین و **ایزوسورباید دی‌نیترات**[1]) بسیار کم است (معمولاً کمتر از ۲۰-۱۰٪) به این دلیل، راه تجویز زیر زبانی که اثر گذر اول را حذف می‌کند، جهت حصول سریع یک سطح درمانی در خون ترجیح داده می‌شود. نیتروگلیسیرین و ایزوسوربید دی‌نیترات، هر دو به خوبی از این راه جذب می‌شوند و در عرض چند دقیقه در خون به سطوح درمانی می‌رسند. با این وجود، مقدار کلی دارو که از این راه تجویز می‌شود باید محدود شود تا از اثرات شدید آن اجتناب گردد. بنابراین مدت زمان اثر این داروها کوتاه خواهد بود (۳۰-۱۵ دقیقه). در صورتی که مدت زمان طولانی‌تری از اثر دارو نیاز باشد، ترکیبات خوراکی می‌توانند تجویز شوند که حاوی مقداری از دارو به علاوه متابولیت‌های فعال هستند که برای ایجاد سطوح خونی پایدار داروی مادر و متابولیت‌های فعال آن کافی هستند. پنتا اریتروتیول (PETN) یک نیترات ارگانیک دیگری است که جهت مصرف خوراکی و به عنوان نیترات طولانی‌اثر (طول اثر بیش از ۶ ساعت) مورد مصرف قرار می‌گیرد. راه‌های تجویز در دسترس نیتروگلیسیرین، راه جلدی و استفاده از ترکیبات آهسته رهش در حفره دهانی[2] می‌باشد که در ادامه شرح داده می‌شوند.

**آمیل نیتریت**[3] و نیترات‌های وابسته، مایعات بسیار فراری هستند. آمیل نیتریت به صورت آمپول‌های شیشه‌ای شکننده است که در یک پوشش پارچه‌ای محافظ بسته‌بندی شده است. این دارو از راه استنشاقی بسیار سریع جذب شده و مانند تجویز زیر زبانی از اثر گذر اول مصون است. آمیل نیتریت به خاطر بوی ناخوشایند و مدت عمل کوتاه، در حال حاضر در درمان آنژین به کار نمی‌رود.

نیمه عمر ترکیبات دست نخورده نیترات، پس از جذب تنها ۸-۲ دقیقه است. متابولیت‌های آن که تا حدودی دنیتراته شده‌اند، نیمه عمر بالاتری (تا ۳ ساعت) دارند. از میان متابولیت‌های نیتروگلیسیرین مشتقات ۲ و ۱ دی‌نیترو (۲ فرم‌دی‌نیتروگلیسیرین و ۲ فرم مونونیترو)، کارآیی قابل ملاحظه‌ای در اتساع عروق دارند و احتمالاً بخش اعظم اثر درمانی نیتروگلیسیرین خوراکی را تأمین می‌کنند. متابولیت ۵-مونونیترات که از ایزوسورباید دی‌نیترات به دست می‌آید، متابولیت فعال داروی اخیر بوده و به صورت **ایزوسورباید مونونیترات**[4] جهت استفاده دهانی در دسترس می‌باشد. فراهمی زیستی این دارو ۱۰۰٪ است.

دفع دارو عمدتاً به فرم مشتقات گلوکورونید و متابولیت‌های دنیتره شده بوده و بخش اعظم آن از طریق کلیه صورت می‌گیرد.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم اثر در عضله صاف

با بیش از یک قرن مطالعه، مکانیسم اثر نیتروگلیسرین هنوز به طور کامل شناخته نشده است. این توافق عمومی وجود دارد که دارو بایستی با آزادسازی اکسید نیتریک از لحاظ زیستی به فرم فعال تبدیل شود. برخلاف نیتروپروساید و سایر دهنده‌های مستقیم نیتریک، فعال شدن نیتروگلیسرین نیازمند یک فعالیت آنزیمی می‌باشد. نیتروگلیسیرین توسط گلوتاتیون S ـ ترانسفراز، دنیتراته می‌شود. یک آنزیم میتوکندریایی یعنی ایزوفرم ۲ آلدهید دهیدروژناز (ALDH2) و احتمالاً ایزوفرم ۳ آلدهید دهیدروژناز (ALDH3) نیز قابلیت فعال‌سازی نیتروگلیسرین و رهاسازی اکسید نیتریک را دارند، خاصیت انتخابی متفاوت گلوتاتیون S-ترانسفراز و ALDH2 برای نیترات آلی متفاوت بیانگر این موضوع است که احتمالاً ALDH2 آنزیم مهمتری در تبدیل نیتروگلیسرین به فرم فعال زیستی آن خواهد بود. یون نیترات آزاد شده و سپس به **نیتریک اکسید**[5] تبدیل می‌گردد. (فصل ۱۹ را ببینید). اکسید نیتریک (که احتمالاً با سیستئین ترکیب شده) با گروه هم گوانیلیل سیکلاز محلول ترکیب شده و این آنزیم را فعال کرده و سبب افزایش cGMP می‌شود، همانگونه که در شکل ۲-۱۲ نشان داده شده است. تولید cGMP سبب آغاز مراحلی می‌شود که نهایتاً به شل شدن عضله صاف می‌انجامد.

---

1- Isosorbid dinitrate
2- Buccal
3- Amyl nitrite
4- Isosorbide mononitrate
5- Nitric oxide

تولید پروستاگلاندین E یا پروستاسیکلین ($PGI_2$) و هایپرپلاریزاسیون غشا نیز ممکن است در این پدیده دخیل باشند. هیچ شاهدی مبنی بر این که گیرنده‌های خودکار در پاسخ اولیه نیترات دخیل باشند، وجود ندارد. گرچه زمانی که مقادیری در حد ایجاد افت فشارخون تجویز می‌شوند، برانگیخته‌شدن پاسخ‌های رفلکسی خودکار شایع می‌باشد.

همان گونه که در ادامه آمده است، در استفاده از نیترات‌ها، در نظر گرفتن تحمل بسیار اهمیت دارد. از آنجایی که بخشی از تحمل ایجاد شده، ممکن است به واسطه کاهش گروه‌های سولفیدریل برای مثال سیستئین بافت باشد، تنها بخشی از آن با یک عامل احیاکننده سولفیدریل قابل جلوگیری یا برطرف‌شدن است. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن حین درمان با نیترات ممکن است دیگر مکانیسم مهم تحمل باشد. شواهد اخیر مبین آن است که کاهش فراهم‌بودن پپتید مرتبط با کلسی‌تونین[1] (CGRP، یک متسع‌کننده عروقی قدرتمند)، نیز با ایجاد تحمل نسبت به نیترات‌ها، همراهی دارد.

نیکوراندیل و بسیاری از عوامل ضد آنژین تحقیقاتی دیگر به نظر می‌رسد که دارای هر دو اثر آزادکردن اکسید نیتریک و بازکردن کانال پتاسیم باشند، بنابراین این داروها یک مکانیسم اضافه جهت ایجاد اتساع عروقی فراهم می‌نمایند. نیتروگلیسیرین کانال‌های پتاسیم را باز نمی‌کند.

نیکوراندیل و چندین داروی ضد آنژین دیگر در ایالات متحده آمریکا در دسترس نیستند که به نظر می‌رسد ترکیب یک عامل آزادکننده نیتریک اکسید با یک عامل بازکننده کانال پتاسیم یک مکانیسم دیگری را در ایجاد شل شدن عروقی فراهم می‌کند.

### B. اثر بر اعضا

نیتروگلیسیرین، تمام انواع عضلات صاف را بدون توجه به علت ایجادکننده تونوسیته در آن‌ها، شل می‌کند (شکل ۳-۱۲). این دارو عملاً فاقد اثر مستقیم بر عضله قلبی یا اسکلتی می‌باشد.

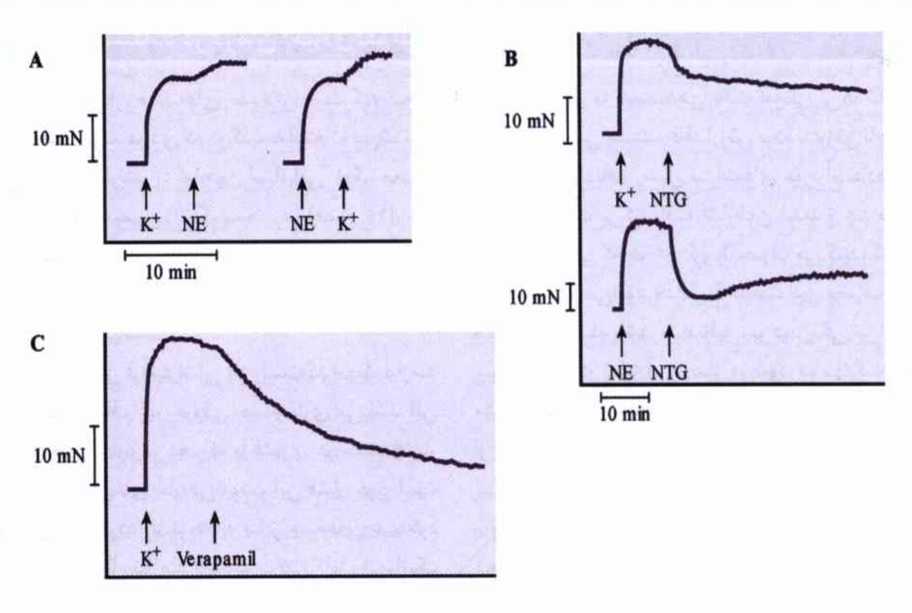
۱. عضله صاف عروقی ـــ تمام قسمت‌های سیستم عروقی از شریان‌های بزرگ تا وریدهای بزرگ در پاسخ به نیتروگلیسیرین شل می‌شوند. شواهد حاکی از آن است که میزان این پاسخ بسته به غلظت متفاوت است به طوری که وریدها در کمترین غلظت و شریان‌ها در مقادیر بالاتری متسع می‌شوند. عروق کرونر اپی‌کارد، حساس می‌باشند حال آنکه آتروماهای مرکزی مانع اتساع زیاد آنها می‌شوند. از سوی دیگر، آسیب‌های دور از مرکز حین اتساع عضله صاف توسط نیترات در ناحیه‌ای دور از آسیب عروق، باعث افزایش جریان خون می‌شوند. شریانچه‌ها و اسفنگترهای پیش مویرگی کمتر گشاد می‌شوند. بخشی از این پاسخ، به علت پاسخ‌های رفلکسی و بخشی به دلیل آن است که عروق مختلف، توانایی متفاوتی را در آزادکردن اکسید نیتریک از دارو، را دارا باشند.

نتیجه مستقیم یک دوز مؤثر از نیتروگلیسیرین عمدتاً شل‌شدن قابل ملاحظه وریدها همراه با افزایش ظرفیت وریدی و کاهش پیش‌بار بطنی است. فشار عروق ریوی و اندازه قلب به طور قابل توجهی کم می‌شوند. در غیاب نارسایی قلبی، برون‌ده قلبی کاهش می‌یابد. از آنجایی که ظرفیت وریدی افزایش می‌یابد، افت فشارخون وضعیتی ممکن است بارز بوده و به سنکوپ بیانجامد. اتساع بعضی از شرائین کرونری بزرگ ممکن است انتقال اکسیژن در حضور آتروماهای غیرعادی را افزایش دهند. ضربان شریان تمپورال و سردرد ضربان‌دار که با ضربان شریان مننژیال همراه است، اثرات متداول نیتروگلیسیرین و آمیل نیتریت هستند. در نارسایی قلبی، اغلب پیش‌بار به طور غیرعادی بالاست بنابراین در این شرایط نیترات‌ها و دیگر متسع‌کننده‌های عروقی ممکن است با کاهش پیش‌بار تأثیر سودمندی بر برون‌ده قلبی داشته باشند (فصل ۱۳ را ببینید).

اثرات غیرمستقیم نیتروگلیسیرین، پاسخ‌های جبرانی هستند که توسط بارورسپتورها و مکانیسم‌های هورمونی می‌باشد که در پاسخ به کاهش فشار شریانی، برانگیخته می‌شوند (شکل ۷-۶ را ببینید). این پاسخ‌های جبرانی به تاکی‌کاردی و افزایش قدرت انقباضی قلب می‌انجامند. احتباس سدیم و آب نیز به ویژه با مصرف نیترات‌های متوسط و طولانی اثر ممکن است قابل توجه باشد. این پاسخ‌های جبرانی تحمل ایجاد می‌کنند.

نیتروگلیسیرین، در افراد سالم (بدون بیماری عروق کرونر) می‌تواند یک افزایش قابل ملاحظه هرچند گذرا در جریان خون تام عروق کرونری القا کند. بالعکس، هیچ شاهدی به نفع این مطلب وجود ندارد که جریان خون تام عروق کرونر در مبتلایان به آنژین ناشی از بیماری آترواسکلروزی انسدادی عروق کرونر افزایش می‌یابد. با این وجود، بعضی مطالعات اظهار می‌کنند که توزیع مجدد جریان خون کرونری از نواحی سالم به ایسکمیک ممکن است در ایجاد اثر درمانی نیتروگلیسیرین نقش داشته باشد. همچنین

1- Calcitonin gene-related peptide (CGRP)




**شکل ۳-۱۲.** اثرات متسع‌کننده‌های عروقی بر انقباضات قطعات وریدی انسان که خارج از بدن مطالعه شده‌اند. تصویر A انقباضات ناشی از دو عامل تنگ‌کننده عروقی، نوراپی‌نفرین (NE) و پتاسیم ($K^+$) را نشان می‌دهد. تصویر B شل‌شدگی ناشی از ۴ میکرومول بر لیتر نیتروگلیسیرین (NTG) را نشان می‌دهد. شل‌شدن سریع است. تصویر C شل‌شدگی ناشی از ۲/۲ میکرومول بر لیتر وراپامیل را نشان می‌دهد. شل‌شدن آهسته‌تر اما پایدارتر است.

نیتروگلیسیرین از طریق اکسید نیتریک یک اثر اینوتروپیک منفی بر قلب اعمال می‌کند.

۲. عضلات صاف دیگر اعضا ــ شل‌شدن عضله صاف برونش‌ها، دستگاه گوارش (و نیز دستگاه صفراوی) و دستگاه ادراری تناسلی به صورت تجربی نشان داده شده‌اند. این اعمال نیترات‌ها به علت کوتاه‌بودنشان، به ندرت ارزش بالینی دارند. در دهه‌های اخیر، استفاده از آمیل نیتریت و ایزوبوتیل نیتریت[1] استنشاقی به عنوان داروهای تقویت‌کننده میل جنسی بین بعضی اقشار رایج شده است. نیتریت‌ها در بافت نعوظی نیز مانند عضله صاف عروقی به راحتی اکسید نیتریک آزاد کرده و گوانیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند. افزایش cGMP سبب دفسفریلاسیون زنجیره‌های سبک میوزین و شل‌شدن می‌گردد (شکل ۲-۱۲) و نعوظ را تقویت می‌نماید. داروهای مورد استفاده در اختلال نعوظی در کادر «داروهای مورد استفاده در درمان اختلال نعوظی» آمده‌اند.

۳. اثر بر پلاکت‌ها ــ اکسید نیتریک آزاد شده از نیتروگلیسیرین، گوانیلیل سیکلاز را در پلاکت‌ها (مانند عضله صاف) تحریک می‌کند. افزایش cGMP مسئول کاهش تجمع پلاکتی است. متأسفانه، کارآزمایی‌های آینده‌نگر اخیر هیچ تأثیر مفیدی از نیتروگلیسیرین در بقای مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد را نشان نداده‌اند. در مقابل نیتروگلیسرین وریدی ممکن است در آنژین ناپایدار (به علت تأثیرگذاری بر پلاکت) مؤثر باشد.

۴. دیگر اثرات ــ یون نیتریت با هموگلوبین (که حاوی یون فرو است) واکنش داده و مت‌هموگلوبین (که حاوی یون فریک است) ایجاد می‌کند. از آنجایی که مت‌هموگلوبین میل ترکیبی بسیار کمی برای اکسیژن دارد، مقادیر بالای نیتریت‌ها می‌توانند به سیانوز کاذب، هیپوکسی بافتی و مرگ منجر شوند. خوشبختانه، سطح پلاسمایی نیتریت حاصل از حتی مقادیر بالای نیترات‌های آلی و غیر آلی، بیش از حد پایین است که قادر باشد مت‌هموگلوبینمی قابل توجه در بالغین ایجاد کند. در شیرخواران، فلور روده‌ای قادر به تبدیل مقادیر قابل ملاحظه‌ای از نیترات‌های غیر آلی (مثلاً از آب چاه) به یون‌های نیتریت است. علاوه بر این نیتریت سدیم

1- Isobutyl nitrite

## داروهای مورد استفاده در درمان اختلال نعوظی

اختلال نعوظ در مردان مدت‌های طولانی است که تحت تحقیق و بررسی است. موادی که در گذشته استفاده می‌شدند و عمدتاً بی‌تأثیرند، عبارتند از: "معجون اسپانیایی" (یک محرک مثانه و پیشابراه)، یوهیمبین (آنتاگونیست $\alpha_2$) (فصل ۱۰)، جوز هندی و ترکیبات حاوی سرب، آرسنیک یا استریکنین. موادی که در حال حاضر مورد علاقه پزشکان طب گیاهی هستند، ginseng و Kava می‌باشند.

مطالعه علمی این فرآیند نشان داده است که نعوظ، نیازمند به شل‌شدن عضله صاف غیر عروقی اجسام غاری می‌باشد. این شل‌شدن به خون اجازه می‌دهد که با فشاری در حدود فشار شریانی وارد سینوس‌های غار می‌شود و این فشار خون است که سبب نعوظ می‌گردد (با توجه به سایر جنبه‌های عملکرد جنسی در مردان، انزال نیازمند فعالیت حرکتی کامل سمپاتیک است در حالی که در ارگاسم اعصاب حسی سطحی و عمقی مستقل درگیر می‌باشند). نعوظ به طور فیزیولوژیک در پاسخ به آزادشدن اکسید نیتریک از اعصاب غیر آدرنرژیک ـ غیر کولینرژیک (فصل ۶ را ببینید) همراه با فعالیت پاراسمپاتیکی رخ می‌دهد. بنابراین، عصب‌دهی حرکتی پاراسمپاتیک باید سالم بوده و سنتز اکسید نیتریک نیز فعال باشد. (به نظر می‌رسد که فرآیند مشابهی در بافت نعوظی زن رخ می‌دهد). دیگر شل‌کننده‌های عضلات صاف ـ (مانند آنالوگ‌های $PGE_1$ و آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha$) ـ در غلظت‌هایی که به اندازه کافی بالا باشد، می‌توانند به طور مستقل سبب شل‌شدن اجسام غاری و در نتیجه نعوظ شوند. همان گونه که در متن ذکر شده است، اکسید نیتریک، گوانیلیل سیکلاز را فعال کرده و غلظت cGMP را بالا می‌برد. cGMP نیز دفسفریلاسیون زنجیره‌های سبک میوزین را تحریک (شکل ۲-۱۲ را نیز ببینید) و عضله صاف را شل می‌کند. بنابراین، هر دارویی که cGMP را بالا ببرد، می‌تواند در اختلال نعوظ ارزشمند باشد، البته در صورتی که عصب‌دهی بافت سالم باشد. **سیلدنافیل** (ویاگرا)[1] با مهار شکستن cGMP توسط ایزومر ۵ فسفودی استراز (PDE-5)، میزان آن را افزایش می‌دهد. این دارو در بازار بسیار موفق بوده است زیرا می‌تواند به صورت خوراکی مصرف شود. با این وجود، سیلدنافیل در مردانی که به علت آسیب نخاعی یا واردشدن آسیب دیگری به عصب‌دهی بافت نعوظی آن‌ها نابارور و یا فاقد میل جنسی هستند، فاقد ارزش بوده یا ارزش ناچیزی دارد. به علاوه، سیلدنافیل عمل نیترات‌های مورد استفاده در درمان آنژین را تقویت می‌کند. افت فشارخون شدید و چند مورد سکته قلبی در مردانی که هر دو دارو را مصرف می کنند، گزارش شده است. توصیه می‌شود حداقل ۶ ساعت بین مصرف نیترات و سیلدنافیل فاصله باشد. سیلدنافیل، بر دید رنگی نیز اثر داشته و سبب اشکال در تمایز آبی ـ سبز می‌شود. دو مهارکننده PDE-5 مشابه به نام‌های **تادالافیل**[2] و **واردنافیل**[3] نیز موجودند. آگاهی از این نکته که تعداد زیادی از محصولات حاوی آنالوگ‌های سیلدنافیل نظیر هیدروکسی تیوهوموسیلدنافیل و سولفوآیلدنافیل وجود دارند که تجویز نشده و با نام افزایش دهنده قدرت مردانگی موجودند، بسیار بااهمیت است. این داروها توسط FDA تأیید نشده و ممکن است همان خطرات تداخلات خطرناک ناشی از نیترات را به همراه دارند.

مهارکننده‌های PDE-5، همچنین جهت به کارگیری در وضعیت‌های دیگر نیز مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. مطالعات بالینی مؤید اثرات مفید در بعضی بیماران مبتلا به افزایش فشار خون شریان پولمونر و احتمالاً افزایش فشارخون سیستمیک، سیستیک فیبروزیس و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات می‌باشد. اما مصرف این داروها در فیبروز ریوی ناشناخته پیشرفته بی‌تأثیر است. هم تادانافیل و واردنافیل اخیراً برای افزایش فشارخون ریوی تأیید شده‌اند. مطالعاتی که در مراحل قبل از بالینی‌شدن دارو انجام شده است، مؤید آن است که سیلدنافیل احتمالاً در جلوگیری از آپوپتوزیس و تغییر شکل قلب پس از ایسکمی و دوباره جریان یافتن خون، نقش دارد.

در بیمارانی که به سیلدنافیل پاسخ نمی‌دهند معمولاً **آلپروستادیل**[4] استفاده می‌شود. آلپروستادیل آنالوگ $PGE_1$ بوده (فصل ۱۸ را ببینید) و می‌تواند مستقیماً به اجسام غاری تزریق شده یا به صورت یک شیاف کوچک در پیشابراه کار گذاشته شود و از این طریق به اجسام غاری انتشار یابد. فنتول آمین نیز می‌تواند به صورت تزریق به اجسام غاری مورد استفاده قرار گیرد. این داروها در اغلب مردانی که به سیلدنافیل پاسخ نمی‌دهند، سبب نعوظ می‌گردند.

---

1- Sildenafil (Viagra)
2- Tadalafil
3- Vardenafil
4- Alprostadil

به عنوان یک عامل محافظتی برای گوشت استفاده می‌شود. بنابراین مواجهه اتفاقی با مقادیر بالای یون نیتریت و ممکن است سمیت جدی ایجاد نماید.

جهت این اثر سمی نیتریت یک استفاده درمانی شناخته شده است. مسمومیت با سیانید از ترکیب آهن سیتوکروم با یون سیانید حاصل می‌شود. آهن مت‌هموگلوبین، میل ترکیبی زیادی برای $CN^-$ دارد. بنابراین تجویز سدیم نیتریت ($NaNO_2$) بلافاصله پس از مواجهه با سیانید، سیتوکروم فعال را احیا می‌کند. سیانو مت‌هموگلوبین تولید شده می‌تواند با تجویز داخل وریدی تیوسولفات سدیم ($Na_2S_2O_3$) بیشتر سم‌زدایی شود. این امر به تشکیل یون تیوسیانات ($SCN^-$) منجر می‌شود که سمیت کمتری داشته و به آسانی دفع می‌گردد. مت‌هموگلوبینمی شدید می‌تواند با تجویز متیلن بلوی داخل وریدی درمان شود. این پادزهر امروزه به وسیله هیدروکسوکوبالامین[1]، که فرمی از ویتامین $B_{12}$ می‌باشد، جایگزین شده است. این ترکیب تمایل بسیار بالایی به سیانید دارد و آن را به شکل دیگری از ویتامین $B_{12}$ تبدیل می‌کند.

## سمیت و تحمل دارویی

### A. عوارض جانبی حاد

عمده سمیت‌های حاد نیترات‌های آلی، اثر درمانی تشدید شده آنها (اتساع عروقی) هستند. از جمله افت فشارخون وضعیتی، تاکی‌کاردی، سردرد ضربان‌دار. گلوکوم که زمانی ممنوعیت مصرف محسوب می‌شد، با استفاده از نیترات‌ها بدتر نمی‌شود و نیترات‌ها حتی در صورت بالابودن فشار داخل چشمی می‌توانند مصرف شوند. البته نیترات‌ها در افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، ممنوعیت مصرف دارند. در صورت استفاده از الکتروشوک دفیبریلاتور خارجی در قفسه‌سینه در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون بطنی، چسبهای پوستی حاوی نیتروگلیسرین به ندرت مشتعل می‌شوند. چنین چسب‌های پوستی باید قبل از استفاده از دفیبریلاتورهای خارجی برای پیشگیری از احتراق‌های سطحی، برداشته شوند.

### B. تحمل

در صورت مواجهه دائمی با نیترات‌ها ممکن است در عضله صاف ایزوله به‌طور کامل تحمل (تاکی‌فیلاکسی) ایجاد شود و انسان نیز درصورتی‌که بیش از چندساعت متوالی ترکیبات طولانی‌اثر (خوراکی، جلدی) یا انفوزیون‌های داخل وریدی مداوم استفاده کند، به‌صورت پیشرونده‌ای دچار تحمل می‌گردد. مکانیسم‌های ایجاد تحمل کاملاً شناخته نشده‌اند. همان‌گونه که قبلاً نیز ذکر شد، تخلیه ترکیبات تیول بافتی و در نتیجه عدم رهاسازی اکسید نیتریک ممکن است تا حدودی مسئول ایجاد تحمل به نیتروگلیسیرین باشد. در افراد سالم جبران سیستمیک نیز در ایجاد تحمل ایفای نقش می‌کند. به‌طوری که ابتدا سمپاتیک به‌طور قابل‌توجهی فعال می‌شود و پس از یک یا چند روز از شروع درمان با نیترات‌های طولانی‌اثر، احتباس نمک و آب می‌تواند تغییرات همودینامیک مطلوب ناشی از نیتروگلیسرین را از بین ببرد.

تحمل به طور مساوی در تمام دهنده‌های اکسیدنیتریک رخ نمی‌دهد. برای مثال نیتروپروساید فعالیت خود را برای مدت طولانی حفظ می‌کند. به نظر می‌رسد سایر نیترات‌های آلی نسبت به نیتروگلیسرین به ایجاد تحمل کمتر حساس می‌باشند. در سیستم‌های بدون سلول گوانیلیل سیکلاز محلول که احتمالاً به واسطه نیتروزیلاسیون آنزیم پس از مواجهه طولانی مدت با غلظت‌های زیاد نیتروگلیسرین مهار می‌شود. در مقابل با آنتی‌اکسیدان‌هایی که ALDH2 و آنزیم‌های مشابه را تقویت می‌کنند به نظر سبب کاهش تحمل می‌شود. این پدیده پیشنهاد می‌کند که تحمل به دلیل کاهش فعالیت زیستی کاهش نیترات‌های آلی بوده و با درجات کمتر عدم پاسخ گوانیلیل سیکلاز به اکسید نیتریک می‌باشد.

مواجهه دائمی با سطوح بالای نیترات‌ها می‌تواند در صنایع شیمیایی به خصوص مکان‌هایی که مواد منفجره ساخته می‌شوند رخ دهد. زمانی که آلودگی محل کار با ترکیبات نیترات آلی فرار شدید وجود داشته باشد، کارگران در ابتدای هفته کاری خود (دوشنبه) دچار سردرد و گیجی گذرا می‌شوند ("بیماری دوشنبه"[2]). پس از یک یا چند روز این علائم به علت ایجاد تحمل از بین می‌روند. اواخر هفته که مواجهه با مواد شیمیایی کاهش می‌یابد، تحمل از بین می‌رود و علائم مجدداً، دوشنبه (ابتدای هفته کاری جدید) ایجاد می‌شوند. خطرات دیگری چون وابستگی نیز در مواجهه با صنایع شیمیایی گزارش شده‌اند. شاهدی وجود ندارد که ثابت کند به دنبال مصارف درمانی نیترات‌های کوتاه اثر (در آنژین) حتی در مقادیر بالا نیز وابستگی فیزیکی رخ می‌دهد.

### C. سرطان‌زایی نیترات‌ها و مشتقات نیتراتی

نیتروز آمین‌ها، مولکول‌های کوچکی با ساختمان $R_2$-N-NO هستند که از ترکیب نیترات‌ها و نیتریت‌ها با آمین‌ها ایجاد می‌شوند. بعضی نیتروز آمین‌ها واضحاً با تبدیل به مشتقات

1- Hydroxocobalamine
2- Monday disease

واکنشگر، سرطان‌زاهای قدرتمندی در حیوانات هستند. با این وجود، هیچ اثبات مستقیمی بر سرطان‌زایی نیتروزآمین‌ها در انسان وجود ندارد اما از نظر اپیدمیولوژیک، ارتباط قوی بین بروز کارسینوم مری و معده با محتوای نیترات غذایی در فرهنگ‌های مختلف مشاهده شده است. نیتروزآمین‌ها در تنباکو و دود سیگار نیز یافت می‌شوند. هیچ شاهدی بر این مری وجود ندارد که مقادیر کم نیترات‌ها (که در درمان آنژین استفاده می‌شوند) سبب ایجاد سطوح قابل توجه نیتروزآمین، در بدن شوند.

## مکانیسم‌های اثرات بالینی

اثرات مفید و مضر اتساع عروقی ناشی از نیترات‌ها در جدول ۲-۱۲ خلاصه شده‌اند.

**A. اثرات نیترات در آنژین کوششی**

کاهش بازگشت وریدی به قلب و در نتیجه کاهش حجم داخل قلبی، مزایای اصلی همودینامیک نیترات هستند. فشار شریانی نیز کاهش می‌یابد. کاهش فشار داخل بطنی و حجم بطن چپ با کاهش کشیدگی دیواره (قانون لاپلاس) و کاهش نیاز میوکارد به اکسیژن ارتباط دارد. به ندرت، ممکن است در نتیجه تاکی‌کاردی رفلکسی شدید و افزایش قدرت انقباض افزایش متناقضی در تقاضای اکسیژن قلبی رخ دهد.

**جدول ۲-۱۲ اثرات مفید و مضر نیترات‌ها در درمان آنژین**

| اثر | نتیجه |
|---|---|
| **اثرات بالقوه سودمند** | |
| کاهش حجم بطنی<br>کاهش فشار شریانی<br>کاهش زمان تخلیه | کاهش نیاز عضله قلب به اکسیژن |
| اتساع شرایین کرونری اپی‌کاردی | رفع اسپاسم شریان کرونری |
| افزایش جریان خون جانبی | بهبود خونرسانی به میوکارد ایسکمی شده |
| کاهش فشار دیاستولی بطن چپ | بهبود خونرسانی تحت اندوکاردی |
| **اثرات بالقوه مضر** | |
| تاکی‌کاردی رفلکسی | افزایش نیاز عضله قلب به اکسیژن، کاهش زمان پرفیوژن دیاستولی و پرفیوژن کرونر |
| افزایش رفلکسی قدرت انقباضی | افزایش نیاز عضله قلب به اکسیژن |

تجویز نیترات، به صورت داخل وریدی یا زیر زبانی، به طور پیوسته قطر شرایین کرونری اپی‌کاردی بزرگ را افزایش می‌دهد به جز عروقی که توسط آتروم‌های مرکزی مسدود شده‌اند. مقاومت شریانچه‌های کرونری هر چند به میزان کمتر رو به کاهش می‌گذارد. با این حال، نیترات‌هایی که از راه‌های سیستمیک معمول تجویز می‌شوند نیز، با کاهش بازگشت وریدی و به دنبال آن افت برون‌ده قلبی، پیوسته جریان خون تام کرونری (و مصرف اکسیژن توسط قلب) را کاهش می‌دهند. کاهش مصرف اکسیژن توسط قلب مکانیسم عمده بهبودی در آنژین کوششی است.

**B. اثرات نیترات در آنژین واریانت**

نیترات‌ها با شل‌کردن عضله صاف شرایین کرونری اپی‌کاردی و برطرف‌کردن اسپاسم شریان کرونر در مبتلایان به آنژین واریانت مفید می‌باشند.

**C. اثرات نیترات در آنژین ناپایدار**

نیترات‌ها در درمان سندرم کرونری حاد آنژین ناپایدار نیز مفیدند اما مکانیسم دقیق اثرات سودمند آنها روشن نیست. از آنجا که هم افزایش تونوسیته عروق کرونر و هم افزایش تقاضای اکسیژن قلب می‌توانند آنژین حالت استراحت را در این بیماران تشدید کنند، نیترات‌ها می‌توانند اثرات سودمند خود را هم با گشادکردن شرایین کرونری اپی‌کاردی و هم همزمان با کاهش تقاضای اکسیژن قلب اعمال کنند. همان گونه که قبلاً نیز اشاره شد، نیتروگلیسیرین تجمع پلاکتی را نیز کاهش می‌دهد و این اثر ممکن است در آنژین ناپایدار مهم باشد.

## کاربرد بالینی نیترات‌ها

بعضی اقسام نیتروگلیسیرین و هم خانواده‌های آن در جدول ۳-۱۲ آمده‌اند. نیتروگلیسیرین زیرزبانی به خاطر شروع اثر سریع (۳-۱ دقیقه) متداول‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان فوری آنژین است. از آنجا که مدت اثر آن کوتاه است (فراتر از ۳۰-۲۰ دقیقه نمی‌رود)، جهت درمان نگهدارنده مناسب نیست. شروع عمل نیتروگلیسیرین داخل وریدی نیز سریع است (چند دقیقه) اما اثرات همودینامیک آن با قطع انفوزیون به سرعت ناپدید می‌شود. بنابراین کاربرد بالینی نیتروگلیسیرین داخل وریدی در درمان آنژین حالت استراحت شدید و عودکننده محدود می‌شود. فرم دهانی، ترکیبات خوراکی و فرم‌های جلدی متعدد، ترکیبات نیتروگلیسیرینی هستند که آهسته جذب می‌شوند. نشان داده

جدول ۳-۱۲ داروهای نیترات و نیتریتی مورد استفاده در درمان آنژین

| دارو | مقدار | مدت اثر |
|---|---|---|
| **کوتاه اثر** | | |
| نیتروگلیسیرین، زیر زبانی | ۰/۱۵-۱/۲ میلی‌گرم | ۱۰-۳۰ دقیقه |
| ایزوسوربید دی‌نیترات، زیرزبانی | ۲/۵-۵ میلی‌گرم | ۱۰-۶۰ دقیقه |
| آمیل نیتریت، استنشاقی | ۰/۱۸-۰/۳ میلی‌لیتر | ۳-۵ دقیقه |
| **طولانی‌اثر** | | |
| نیتروگلیسیرین، خوراکی با اثر پایدار | ۶/۵-۱۳ میلی‌گرم هر ۸-۶ ساعت | ۶-۸ ساعت |
| نیتروگلیسیرین، پماد ۲٪، جلدی | ۱-۱/۵ اینچ هر ۴ ساعت | ۳-۶ ساعت |
| نیتروگلیسیرین، آهسته رهش، دهانی | ۱-۲ میلی‌گرم هر ۴ ساعت | ۳-۶ ساعت |
| نیتروگلیسیرین، برچسب پوستی آهسته رهش، جلدی | ۱۰-۲۵ میلی‌گرم هر ۲۴ ساعت (روزی یک برچسب) | ۸-۱۰ ساعت |
| ایزوسوربید دی‌نیترات، زیر زبانی | ۲/۵-۱۰ میلی‌گرم هر ۲ ساعت | ۱/۵-۲ ساعت |
| ایزوسوربید دی‌نیترات خوراکی | ۱۰-۶۰ میلی‌گرم هر ۶-۴ ساعت | ۴-۶ ساعت |
| ایزوسوربید دی‌نیترات، خوراکی جویدنی | ۵-۱۰ میلی‌گرم هر ۴-۲ ساعت | ۲-۳ ساعت |
| ایزوسوربید مونونیترات، خوراکی | ۲۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت | ۶-۱۰ ساعت |
| پنتااریتریتول ترانیترات (PTEN) | ۵۰ میلی‌گرم هر ۱۲ ساعت | ۱۰-۱۲ ساعت |

شده است که این ترکیبات به مدت طولانی، غلظت‌های خونی مناسبی خود را حفظ می‌کند اما همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، این دارو سبب ایجاد تحمل می‌شود.

اثرات همودینامیک ایزوسوربید دی‌نیترات زیرزبانی یا جویدنی و نیترات‌های آلی خوراکی مشابه نیتروگلیسیرین مشابه نیتروگلیسیرین‌های تجویز شده از همان طرق، می‌باشد. برنامه مصرفی توصیه شده برای ترکیبات نیترات طولانی اثری که به طور متداول مصرف می‌شوند همراه با طول اثر آنها در جدول ۳-۱۲ آمده است. گرچه تجویز جلدی ممکن است به مدت ۲۴ ساعت یا بیشتر سطح خونی مناسبی از نیتروگلیسیرین ایجاد کند ولی تمام اثرات همودینامیک معمولاً بیش از ۸-۶ ساعت پایدار نمی‌مانند. بنابراین، کارآیی بالینی فرم‌های آهسته رهش نیتروگلیسیرین در درمان نگهدارنده آنژین ایجاد تحمل قابل توجه محدود می‌گردد. جهت کاهش تحمل یا جلوگیری از ایجاد آن باید یک فاصله زمانی ۸ ساعته یا بیشتر بین دفعات مصرف نیترات‌ها وجود داشته باشد.

## دیگر متسع‌کننده‌های عروقی نیترو

**نیکوراندیل** یک استر نیترات نیکوتینامیدی است که در شرایین کرونری سالم خواص گشادکنندگی دارد اما اثرات آن در مبتلایان به آنژین پیچیده‌تر است. مطالعات بالینی اظهار می‌کنند که این دارو، هم پیش‌بار و هم پس‌بار را کاهش می‌دهد. هم چنین این دارو با فعال‌کردن کانال‌های $K_{ATP}$ قلب تا حدودی اثر محافظت قلبی ایجاد می‌کند. یک کارآزمایی وسیع کاهش قابل توجهی در خطر نسبی[1] حوادث کرونری کشنده و غیر کشنده در بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کنند نشان داده است. نیکوراندیل در حال حاضر برای استفاده در درمان آنژین در اروپا و ژاپن تأیید شده است اما تأیید در ایالات متحده امریکا را نیز کسب نکرده است.

## داروهای مسدودکننده کانال کلسیم

از اواخر سال ۱۸۰۰ دریافتند که ورود کلسیم ترانس ممبران برای انقباض عضله صاف و قلبی ضروری است. کشف یک کانال کلسیم در عضله قلبی با پیداشدن انواع مختلف کانال‌های کلسیم در بافت‌های متفاوت دنبال شد (جدول ۴-۱۲). کشف این کانال‌ها، اندازه‌گیری جریان کلسیم، $I_{ca}$، و به دنبال آن ایجاد داروهای مسدودکننده (که از نظر بالینی مفیدند) را میسر ساخت. گرچه مسدودکننده‌هایی که در حال حاضر جهت کاربردهای قلبی ـ عروقی در دسترس می‌باشند، منحصراً مسدودکننده‌های کانال کلسیم نوع L بوده‌اند، ولی مسدودکننده‌های انتخابی دیگر انواع کانال‌های کلسیم نیز تحت بررسی دقیق می‌باشند. تصور بر آن است که بعضی داروهای ضد صرع ویژه، حداقل تا حدی از طریق

1- Relative risk

جدول ۴-۱۲ خواص بسیاری از کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ شناخته شده

| نوع | نام کانال | محلی که یافت می‌شود | ویژگی‌های جریان کلسیم | انسداد توسط |
|---|---|---|---|---|
| L | $Ca_V1.1$-$Ca_V1.4$ | عضله اسکلتی، قلبی، صاف، نورون‌ها ($Ca_V1.4$ در شبکیه یافت می‌شود)، سلول‌های اندوکرین، استخوان | طولانی، بزرگ، آستانه بالا | وراپامیل، DHPها، $Cd^{2+}$، ω-aga-IIIA |
| T | $Ca_V3.1$-$Ca_V3.3$ | قلب، نورون‌ها | کوتاه، کوچک، آستانه پایین | sFTX، فلوناریزین، $Ni^{2+}$ (فقط $CaV^{3.2}$)، میبه‌فرادیل[۱] |
| N | $Ca_V2.2$ | نورون‌ها، اسپرم[۲] | کوتاه، آستانه بالا | ω-CTXGVIA، $Cd^{2+}$، زیکونوتید[۳]، گاباپنتین[۴]، ω-aga-IIIA |
| P/Q | $Ca_V2.1$ | نورون‌ها | طولانی، آستانه بالا | ω-CTX-MVIIC, ω-Aga-IVA |
| R | $Ca_V2.3$ | نورون‌ها، اسپرم[۲] | ضربان‌ساز | SNX-482، ω-aga-IIIA |

۱. داروی ضد قارچ که از بازار دارویی خارج شده‌اند.
۲. انواع کانال با میزان فعالیت فلاژن اسپرم ارتباط دارد که ممکن است دارای تنوع Catsper1-4 می‌باشند.
۳. پپتید صناعی ضد درد حلزون (فصل ۳۱ را ببینید)
۴. داروی ضد صرع (رجوع به فصل ۲۴)

DHPها: دی‌هیدروپیریدین‌ها (مانند نیفدیپین)، sFTX، سم صناعی عنکبوت Funnel web spider، w-CTX: کونوتوکسین‌های استخراج شده از بسیاری از حلزون‌های دریایی از جنس Conus، W-Aga IVA: سم یک نوع عنکبوت Funnel web spider به نام Agelenopsis aperta، $SNX-48_2$، سم یک trantula آفریقایی به نام hysterocrates gigas

بلوک کننده‌های کانال‌های کلسیمی نورون‌ها (به ویژه نوع T)، اثرات خود را اعمال نمایند (فصل ۲۴ را ببینید).

## شیمی و فارماکوکینتیک

وراپامیل (اولین عضو این گروه که از نظر بالینی مفید شناخته شده) نتیجه تلاش‌های صورت گرفته جهت ساخت آنالوگ‌های فعال‌تر پاپاورین می‌باشد. پاپاورین یک آلکالوئید متسع‌کننده عروقی است که در تریاک یافت می‌شود. از آن به بعد، داروهایی با ساختارهای شیمیایی متفاوت یافت شده‌اند که عمل فارماکولوژیک مشابهی دارند (جدول ۵-۱۲). ۳ مسدودکننده کانال کلسیم که از نظر شیمیایی مشابه نیستند، در شکل ۴-۱۲ نشان داده شده‌اند. نیفدیپین سردسته خانواده دی‌هیدروپیریدین از مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌باشد. مولکول‌های بسیاری در این خانواده تحت تحقیق و بررسی قرار گرفته‌اند و چندین مورد آنها در حال حاضر جهت درمان آنژین و پاره‌ای شرایط دیگر در ایالات متحده آمریکا تأیید شده‌اند.

مسدودکننده‌های کانال کسیم عواملی هستند که از راه خوراکی فعال بوده و با اثر گذر اول بالا، اتصال فراوان به پروتئین‌های پلاسما و متابولیسم گسترده مشخص می‌شوند. وراپامیل و دیلتیازم به صورت داخل وریدی نیز تجویز می‌گردند.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم عمل

کانال کلسیم نوع L وابسته به ولتاژ، در عضله قلبی و صاف غالب بوده و گیرنده‌های داروئی متعددی در آن شناخته شده‌اند. این کانال‌ها از زیرواحدهای $\alpha_1$ (طویل‌ترین زیر واحد سازنده حفره)، $\alpha_2$، $\gamma$ و $\delta$ تشکیل شده است. چهار نوع واریانت از تمام زیرواحدها شناخته شده است. نیفدیپین[۱] و دیگر دی‌هیدروپیریدین‌ها در مکانی واقع بر زیرواحد ۱ متصل می‌شوند حال آنکه به نظر می‌رسد، وراپامیل[۲] و دیلتیازم[۳] در مکانی نزدیک به مکان قبل واقع بر همان زیرواحد، اتصال می‌یابند. اتصال یک دارو به این بر اتصال آلوستریکی به گیرنده وراپامیل و دیلتیازم دی‌هیدروپیریدین‌ها نیز تأثیر می‌گذارد. این مناطق گیرنده‌ای، از نظر ساختار فضایی بسیار انتخابی هستند، زیرا، بین انانتیومرهای وراپامیل، دیلتیازم و هم خانواده‌های نیفدیپین که از نظر نوری فعالند، تفاوت قابل توجهی از نظر میل ترکیبی ایزومرهای فضایی به اتصال و قدرت فارماکولوژیک، مشاهده می‌شود.

انسداد کانال‌های کلسیم توسط این داروها، شبیه انسداد کانال سدیم توسط بی‌حس‌کننده‌های موضعی است (فصول ۱۴ و ۲۶ را نیز ببینید). این داروها از بخش داخلی غشا عمل کرده و به

1- Nifedipine
2- Verapamil
3- Diltiazem

جدول ۵-۱۲ فارماکولوژی بالینی برخی از داروهای مسدودکننده کانال کلسیم

| دارو | فراهمی‌زیستی از راه خوراکی | نیمه‌عمر (ساعت) | موارد مصرف | مقدار مصرفی |
|---|---|---|---|---|
| **دی‌هیدروپیریدین‌ها** | | | | |
| آملودیپین | ۹۰-۶۵ | ۵۰-۳۰ | آنژین، فشارخون بالا | ۱۰-۵ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز |
| فلودیپین | ۲۰-۱۵ | ۱۶-۱۱ | فشارخون بالا، پدیده رینود | ۱۰-۵ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز |
| ایسرادیپین | ۲۵-۱۵ | ۸ | فشارخون بالا | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز |
| نیکاردیپین | ۳۵ | ۴-۲ | آنژین، فشارخون بالا | ۴۰-۲۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۸ ساعت |
| نیفدیپین | ۷۰-۴۵ | ۴ | آنژین، فشارخون بالا، پدیده رینود | ۱۰-۳ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن؛ داخل وریدی، ۴۰-۲۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۸ ساعت |
| نیزودیپین | ۱۰> | ۱۲-۶ | فشارخون بالا | ۴۰-۲۰ میلی‌گرم خوراکی یک بار در روز |
| نیترندیپین | ۳۰-۱۰ | ۱۲-۵ | تحقیقاتی | ۲۰ میلی‌گرم خوراکی یک یا دو بار در روز |
| **متفرقه** | | | | |
| دیلتیازم | ۶۵-۴۰ | ۴-۳ | آنژین، فشارخون بالا، پدیده رینود | ۱۵۰-۷۵ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن: داخل وریدی، ۸۰-۳۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۶ ساعت |
| وراپامیل | ۳۵-۲۰ | ۶ | آنژین، فشارخون بالا، آریتمی‌ها، میگرن | ۱۵۰-۷۵ میکروگرم به‌ازای هر کیلوگرم وزن بدن: داخل وریدی، ۱۶۰-۸۰ میلی‌گرم خوراکی هر ۸ ساعت |



شکل ۴-۱۲. ساختار شیمیایی چند داروی مسدودکننده کانال کلسیم.

طور مؤثرتری به کانال‌های باز و کانال‌های تحریک نشده متصل می‌شوند. اتصال دارو، دفعات بازشدن کانال‌ها را در پاسخ به دپلاریزاسیون کاهش می‌دهد. در نتیجه، کاهش قابل توجهی در جریان کلسیم از خلال غشا به وجود آمده و عضله صاف برای مدت طولانی شل می‌شود (شکل ۳-۱۲). در عضله قلبی نیز قدرت انقباض سراسر عضله، ضربان سلول‌های ضربان‌ساز گره سینوسی و نیز سرعت هدایت در گره دهلیزی ـ بطنی، کاهش می‌یابد.[1] اگرچه بسیاری از نورون‌ها حاوی کانال‌های نوع L کلسیمی می‌باشند، ولی حساسیت آنها به این داروها کمتر است چرا که این قبیل کانال‌های واقع بر این سلول‌ها، زمان کمتری در وضعیت باز و غیرفعال سپری می‌کنند.

پاسخ‌های عضله صاف به ورود کلسیم از طریق کانال‌های کلسیم وابسته به گیرنده نیز با این داروها کاهش می‌یابد اما کاهش آن قابل توجه نیست. این انسداد می‌تواند با بالابردن غلظت کلسیم تا حدودی از بین برود گرچه سطوح کلسیم مورد نیاز به آسانی قابل دستیابی نمی‌باشد. استفاده از داروهایی که جریان کلسیم را از ترانس ممبران افزایش می‌دهند (مانند مقلدهای سمپاتیک) نیز می‌تواند این انسداد را به طور نسبی از بین ببرد.

دیگر انواع کانال‌های کلسیم به انسداد ناشی از این مسدودکننده‌های کانال کلسیم حساسیت کمتری دارند (جدول ۴-۱۲) بنابراین، بافت‌هایی که دیگر انواع کانال‌های کلسیم در آنها نقش عمده‌ای ایفا می‌کنند (مانند نورون‌ها و اکثر غدد ترشحی)، کمتر از عضله قلبی و صاف تحت تأثیر این داروها قرار می‌گیرند. **میبه‌فرادیل**[2] مسدودکنندهٔ انتخابی کانال‌های کلسیمی نوع T می‌باشد که به عنوان داروی ضدآریتمی معرفی شده بود اما مصرف آن قطع شده است. سایر کانال‌های یونی نسبت به کانال‌های کلسیمی حساسیت کمتری به این داروها دارند. کانال‌های پتاسیمی در عضلات صاف عروق توسط وراپامیل مهار می‌شود بنابراین انبساط عروقی ناشی از این داروها را محدود می‌کند. کانال‌های سدیمی هم مانند کانال‌های کلسیمی توسط **بپریدیل**[3] که به یک داروی ضدآریتمی است، مسدود می‌شوند.

**B. اثر بر اعضا**

۱. عضله صاف ــ اغلب انواع عضلات صاف جهت تونوسیته طبیعی در حالت استراحت و پاسخ‌های انقباضی خود وابسته به ورود کلسیم از ترانس ممبران هستند این سلول‌ها توسط مسدودکننده‌های کانال کلسیم شل می‌شوند (شکل ۳-۱۲). به نظر می‌رسد عضله صاف عروقی حساس‌ترین نوع عضله باشد اما در عضله صاف برنشیول، گوارش و رحم نیز شل‌شدگی مشابهی می‌تواند نشان داده شود. به نظر می‌رسد در دستگاه عروقی، شریانچه‌ها حساس‌تر از وریدها باشند، بنابراین افت فشارخون وضعیتی عارضه شایعی نیست. فشارخون توسط تمام مسدودکننده‌های کانال کلسیم کاهش می‌یابد (فصل ۱۱ را ببینید). زنان ممکن است نسبت به اثر افت فشارخون دیلتیازم حساس‌تر از مردان باشند. کاهش مقاومت عروق محیطی یکی از مکانیسم‌هایی است که این عوامل از طریق آن می‌توانند در مبتلایان به آنژین کوششی مفید واقع شوند. کاهش اسپاسم شریان کرونری در مبتلایان به آنژین واریانت نیز نشان داده شده است.

تفاوت‌های مهمی بین مسدودکننده‌های کانال کلسیم از نظر انتخابی‌بودن نسبت به عروق وجود دارد. به طور کلی، دی‌هیدروپیریدین‌ها در مقایسه با دیلتیازم و وراپامیل بر عضلات صاف عروقی اثرات بیشتری دارند تا عضله قلبی و شاید اثرات نسبتاً کم وراپامیل بر انبساط عروقی ناشی از انسداد کانال‌های پتاسیمی عضلات صاف عروق باشد که پیش از این توضیح داده شد. به علاوه، دی‌هیدروپیریدین‌ها ممکن است در بسترهای عروقی مختلف از نظر قدرت، متفاوت باشند. به عنوان مثال ادعا می‌شود نیمودیپین نسبت به عروق خونی مغز انتخابی عمل می‌کند. به نظر می‌رسد چینش‌های متفاوت ساختاری در زیرواحد کانال $\alpha_1$ در بروز این تفاوت‌ها، نقش داشته باشد.

۲. عضله قلبی ــ عضله قلبی جهت عملکرد طبیعی خود بسیار وابسته به ورود کلسیم در طول هر پتانسیل عمل است. تولید ایمپالس در گره سینوسی دهلیزی و هدایت در گره دهلیزی بطنی ـ (که پاسخ آهسته یا پتانسیل‌های عمل وابسته به کلسیم خوانده می‌شوند) ـ ممکن است توسط تمام مسدودکننده‌های کانال کلسیم کاهش یافته یا مسدود شود. جفت‌شدن تحریک و انقباض در تمام سلول‌های قلبی نیازمند ورود کلسیم می‌باشد، بنابراین، این داروها قدرت انقباض بطن را به صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهند. در بعضی موارد، برون‌ده قلبی نیز ممکن است کاهش یابد. این کاهش در عملکرد مکانیکی قلب مکانیسم دیگری است که مسدودکننده‌های کانال کلسیم از طریق آن می‌توانند نیاز به

---

۱ ـ در مقادیر بسیار پایین و تحت شرایط خاص، بعضی دی‌هیدروپیریدین‌ها ورود کلسیم را افزایش می‌دهند. بعضی دی‌هیدروپیریدین‌های خاص مانند Bay K 8644 در دوزهای متفاوت خود، ورود کلسیم به داخل سلول را افزایش می‌دهند.

2- Mibefradil 3- Bepridil

اکسیژن را در مبتلایان به آنژین کاهش دهند.

تفاوت‌های مهمی که بین مسدودکننده‌های کانال کلسیم وجود دارد، از جزئیات برهمکنش آنها با کانال‌های یونی قلب و (همان گونه که قبلاً نیز اشاره شد) تفاوت اثرات آنها بر عضله صاف در مقایسه با قلب، ناشی می‌شود. انسداد کانال سدیم با وراپامیل متوسط، با دیلتیازم باز هم کمتر و با نفیدیپین و دیگر دی‌هیدروپیریدین‌ها قابل اغماض است. وراپامیل و دیلتیازم از نظر کینتیکی به گونه‌ای متفاوت از دی‌هیدروپیریدین‌ها با گیرنده‌های کانال کلسیم برهمکنش می‌کنند؛ به گونه‌ای که این داروها انتخابی‌تر از دی‌هیدروپیریدین‌ها، تاکی‌کاردی را در سلول‌های وابسته به کلسیم مانند گره دهلیزی بطنی مسدود می‌کنند (برای جزئیات بیشتر فصل ۱۴ را ببینید). از سوی دیگر، به نظر می‌رسد دی‌هیدروپیریدین‌ها کانال‌های کلسیمی عضله صاف را در غلظت‌هایی پایین‌تر از آن چه برای اثرات قلبی قابل توجه لازم است مسدود می‌کنند، بنابراین نسبت به وراپامیل و دیلتیازم اثر سرکوب‌کنندگی کمتری بر قلب دارند.

۳. عضلهٔ اسکلتی ــ عضله اسکلتی با مسدودکننده‌های کانال کلسیم سرکوب نمی‌شود زیرا برای جفت‌کردن تحریک و انقباض خود از ذخایر کلسیم داخل سلولی بهره می‌گیرد که تا این اندازه به ورود کلسیم از خلال غشا نیاز ندارد.

۴. اسپاسم عروق مغزی و انفارکتوس به دنبال خونریزی زیر عنکبوتیه ــ نیمودیپین که یکی از اعضا خانواده دی‌هیدروپیریدین از مسدودکننده‌های کانال کلسیم است، میل ترکیبی زیادی برای عروق خونی مغز دارد و به نظر می‌رسد ناتوانی به دنبال خونریزی زیر عنکبوتیه را کاهش دهد. نیمودیپین جهت استفاده در بیمارانی که سکته مغزی خونریزی‌دهنده داشته‌اند مورد تأیید قرار گرفته بود ولی اخیراً جهت چنین کاربردی، مورد تجویز قرار نمی‌گیرد. **نیکاردیپین**[1] هم اثرات مشابهی دارد و از طرق انفوزیون داخل وریدی و یا داخل شریان‌های مغزی جهت پیشگیری از اسپاسم عروقی مرتبط با سکته مغزی به کار گرفته می‌شود. وراپامیل نیز علی‌رغم آن که فاقد اثرات انتخابی جهت عروق می‌باشد، به شیوه داخل شریانی در سکته‌های مغزی تجویز می‌گردد. بعضی شواهد دال بر اثربخشی داروهای بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی در کاهش آسیب‌های مغزی به دنبال سکته‌های ترومبوآمبولیک، موجود می‌باشد.

۵. دیگر اثرات ــ مسدودکننده‌های کانال کلسیم حداقل تأثیر را در جفت‌شدن تحریک و ترشح در غدد و انتهاهای عصبی دارند زیرا نوع و حساسیت کانال‌های کلسیمی در بافت‌های مختلف متفاوتند. نشان داده شده است که وراپامیل، رهاشدن انسولین را در انسان مهار می‌کند اما مقدار مورد نیاز آن جهت ایجاد این اثر بیش از مقدار مصرفی در درمان آنژین و سایر مشکلات قلبی و عروقی است.

شواهد قابل‌توجهی بیانگر آن است که مسدودکننده‌های کانال کلسیم در خارج از بدن می‌تواند با تجمع پلاکتی تداخل کنند. به علاوه این داروها از ایجاد ضایعات آترومایی در حیوانات جلوگیری کرده یا آن را کاهش می‌دهند. اما مطالعات بالینی نقش آن‌ها در لخته‌شدن خون و آترواسکلروز در انسان را اثبات نکرده‌اند.

نشان داده شده است که وراپامیل، گلیکوپروتئین P را که مسئول انتقال بسیاری از داروهای خارجی به خارج از سلول‌های سرطانی (و دیگر سلول‌ها) است، مسدود می‌کند (فصل ۱ را ببینید). به نظر می‌رسد دیگر مسدودکننده‌های کانال کلسیم نیز اثر مشابهی داشته باشند. این عمل فاقد ویژگی انتخابی‌بودن از نظر ساختار فضایی است. همچنین نشان داده شده است که وراپامیل به طور نسبی مقاومت سلول‌های سرطانی به بسیاری از داروهای شیمی درمانی را در خارج از بدن از بین می‌برد. بعضی از نتایج بالینی اثرات مشابهی در بیماران اظهار می‌کنند (فصل ۵۴ را ببینید). مطالعات حیوانی، مؤید نقش احتمالی بلوک‌کننده‌های کانال‌های کلسیمی در درمان استئوپروز، اختلالات باروری و روش‌های جلوگیری از بارداری مردانه، تنظیم کننده‌های ایمنی و حتی شیستومیازیس[2] می‌باشد. به نظر نمی‌رسد که وراپامیل ناقلین یون‌های فلزی دوظرفیتی از ترانس ممبران نظیر DMT1 را مهار کند.

## سمیت

مهم‌ترین عارضه‌ای که در مورد مسدودکننده‌های کانال کلسیم گزارش شده است، حالت تشدید یافته اثرات درمانی آنها می‌باشد. مهار شدید ورود کلسیم می‌تواند سبب سرکوب قلبی جدی از جمله ایست قلبی، برادی‌کاردی، انسداد دهلیزی بطنی و نارسایی قلبی شود. این اثرات در استفاده‌های بالینی نادر بوده‌اند.

مطالعات مورد ـ شاهدی گذشته‌نگر گزارش کرده‌اند که نیفیدیپین سریع‌الاثر، خطر سکته قلبی را در مبتلایان به فشارخون بالا، افزایش می‌دهد. مسدودکننده‌های کانال کلسیم

1- Nicardipine
2- Schistomiasis

آهسته رهش و طولانی اثر دی‌هیدروپیریدینی، معمولاً خوب تحمل می‌شوند. با این وجود، گزارش شده است که دی‌هیدروپیریدین‌ها در مقایسه با مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)، خطر عوارض قلبی را در مبتلایان به فشارخون بالا با یا بدون دیابت، بالا می‌برند. این نتایج چنین اظهار می‌کنند که مسدودکننده‌های کانال کلسیم نسبتاً کوتاه اثر نظیر نیفدیپین که سریع آزاد می‌شود، توانایی افزایش خطر عوارضی قلب را به همراه داشته و باید از مصرف آنها اجتناب شوند. بیمارانی که داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ دریافت می‌کنند به اثرات سرکوب‌کننده قلبی مسدودکننده‌های کانال کلسیم حساس‌ترند. عوارض جزئی‌تر (که آزاردهنده بوده اما معمولاً به قطع درمان نیاز ندارند) عبارتند از: گرگرفتگی، گیجی، تهوع، یبوست و ادم محیطی. بروز یبوست نیز با مصرف وراپامیل، شایع است.

## مکانیسم‌های اثرات بالینی

مسدودکننده‌های کانال کلسیم قدرت انقباضی قلب را کاهش داده و بدین وسیله نیاز قلب به اکسیژن را کم می‌کنند. انسداد کانال‌های کلسیمی در عضله صاف شریان‌ها، باعث کاهش فشار شریانی و داخل بطنی می‌شود. بعضی از این داروها (مانند وراپامیل، دیلتیازم) یک اثر غیراختصاصی ضد آدرنرژیک نیز دارند که ممکن است سبب اتساع عروق محیطی گردد. در نتیجهٔ تمامی این اثرات، استرس وارد بر جدار بطن چپ کاهش یافته و نیاز قلب به اکسیژن کاهش می‌یابد. کاهش ضربان قلب با استفاده از وراپامیل و دیلتیازم، سبب کاهش بیشتر در تقاضای اکسیژن قلب می‌گردد. هم چنین عوامل مسدودکننده کانال کلسیم، اسپاسم موضعی شریان کرونری در آنژین واریانت را از بین برده و از آن جلوگیری می‌کنند. بنابراین استفاده از این عوامل به عنوان مؤثرترین درمان پروفیلاکتیک در این فرم آنژین صدری محسوب می‌شود.

بافت‌های گرهی سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی که عمدتاً از سلول‌های وابسته به کلسیم با پاسخ آهسته تشکیل شده‌اند، به طور قابل توجهی با وراپامیل، به طور متوسط با دیلتیازم و بسیار کمتر با دی‌هیدروپیریدین‌ها متأثر می‌شوند. بنابراین، وراپامیل و دیتلیازوم هدایت گره دهلیزی بطنی را کاهش داده و اغلب در کنترل تاکی‌کاردی فوق بطنی با ورود مجدد و نیز در کاهش پاسخ‌های بطنی در فیبریلاسیون یا فلاتر دهلیزی مؤثرند. نیفدیپین بر هدایت دهلیزی بطنی مؤثر نیست. اثر آنتاگونیستی غیراختصاصی بر سیستم سمپاتیک با دیلتیازم بسیار قابل توجه و با وراپامیل بسیار کمتر است. نیفدیپین نیز به نظر نمی‌رسد چنین اثری داشته باشد. تاکی‌کاردی رفلکسی در پاسخ به افت فشارخون با نفیدیپین قابل ملاحظه و با دیلتیازم و وراپامیل کمتر است. تفاوت‌های موجود در آثار فارماکولوژیک، باید در انتخاب عوامل مسدودکننده کانال کلسیم در کنترل آنژین، لحاظ شوند.

## کاربرد بالینی داروهای مسدودکننده کانال کلسیم

مسدودکننده‌های کانال کلسیم علاوه بر آنژین، کارآیی اثبات شده‌ای در فشارخون بالا (فصل ۱۱ را ببینید) و تاکی‌آریتمی فوق بطنی (فصل ۱۴ را ببینید) دارند. همچنین امید است این داروها در شرایط متعددی چون کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک، میگرن و پدیده رینود (Raynaud's phenomenon) نیز مفید باشند. نیفدیپین در درمان زایمان زودرس کارایی دارد اما با عوارض بیشتری همراه است و به اندازه اتوسیبان[1]، آنتاگونیست تحقیقاتی اکسی‌توسین (فصل ۱۷ را ببینید)، نیز مؤثر نمی‌باشد.

خواص فارماکوکینتیک این داروها در جدول ۵-۱۲ آمده است. انتخاب یک عامل مسدودکننده کانال کلسیم ویژه باید با اطلاع از عوارض جانبی بالقوه و نیز خواص فارماکولوژیک آن صورت می‌گیرد. نیفدیپین، هدایت دهلیزی ـ بطنی را کاهش نمی‌دهد و بنابراین استفاده از آن در صورت وجود اختلالات هدایتی دهلیزی ـ بطنی کم‌خطرتر از وراپامیل یا دیلتیازم است. ترکیب وراپامیل یا دیلتیازم با مسدودکننده‌های $\beta$ می‌تواند انسداد دهلیزی بطنی ایجاد کرده و عملکرد بطنی را سرکوب سازد. در صورت وجود نارسایی قلبی آشکار، تمام مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌توانند با اثر اینوتروپیک منفی خود، نارسایی قلبی را بدتر کنند. با وجود این، آملودیپین مرگ و میر بیماران مبتلا به نارسایی قلبی ناشی از نارسایی بطنی سیستولی غیرایسکمیک بطن چپ را افزایش نمی‌دهد و می‌تواند با اطمینان در این شرایط به کار گرفته شود.

در بیمارانی که فشارخون نسبتاً پایینی دارند، دی‌هیدروپیریدین‌ها می‌توانند سبب پایین‌تر افتادن فشارخون شوند. به نظر می‌رسد وراپامیل و دیلتیازم افت فشارخون کمتری ایجاد کنند و ممکن است در این شرایط بهتر تحمل شوند. در بیماران با سابقه تاکی‌کاردی دهلیزی، فلاتر و فیبریلاسیون، وراپامیل و دیلتیازم با اثرات ضد آریتمی خود مفید واقع می‌شوند. در بیمارانی که دیگوکسین دریافت می‌کنند، وراپامیل باید با احتیاط مصرف شود زیرا ممکن است از طریق تداخل

1- atosiban

## شل‌کننده‌های عروق کرونر خاص

بسیاری از شل‌کننده‌ها می‌توانند سبب افزایش جریان خون کرونری، در غیاب بیماری آترواسکلروز، شوند. این داروها شامل دی‌پیریدامول و سیلوستازول می‌باشند. در حقیقت دی‌پیریدامول یک شل‌کننده مؤثر عروق کرونر است اما به علت پدیده دزدی کرونر در آنژین بی‌تأثیر است. آدنوزین، نوکلئوزیدی که به‌طور طبیعی تولید می‌شود، بر گیرنده‌های خاص غشایی تأثیر می‌گذارد. حداقل ۴ نوع گیرنده (شامل $A_3$،$A_{2B}$،$A_{2A}$،$A_1$) دارد. آدنوزین بر گیرنده $A_{2A}$ اثر می‌کند و سبب شل شدن خیلی کوتاه اما اثربخش مقاومت عروق کرونری شده و به عنوان عاملی جهت اندازه‌گیری حداکثر اندازه جریان کرونری (جریان معکوس کاربردی FFR[1]) در بیماران مبتلا به عروق کرونری شود. این دارو همچنین جریان هدایت در گره دهلیزی بطنی (AV) را کاهش داده و سبب می‌شود تا تاکی‌کاردی گره AV به ریتم نرمال سینوسی تبدیل شود (فصل ۱۴ را ببینید). رگادنوسان[2] یک آگونیست گیرنده $A_{2A}$ بوده که جهت تصویربرداری از جریان کرونر کاربرد دارد، که به نظر می‌رسد نسبت به آدنوزین از این جهت نسبت به هزینه، اثربخشی بهتری دارد. لیگاندهای گیرنده آدنوزین جهت کاربردهای ضد التهابی، ضد درد و اختلالات نورولوژیکی کاربرد دارد.

**دزدی کرونری**[3] واژه‌ای که به عملکرد شل‌کننده‌های کرونری قدامی در بیماران مبتلا به انسداد نسبی بخشی از کرونر اطلاق می‌شود. این پدیده از این واقعیت منشأ می‌شود که در غیاب دارو آرتریول‌های ناحیه ایسکمیک میوکارد معمولاً به میزان حداکثر شل می‌شوند که به علت کنترل فاکتورهای موضعی است. اگرچه عروق مقاوم در نواحی که به خوبی خونرسانی شده‌اند قابلیت زیادی در پاسخ به شل‌شدگی ناشی از تحرک دارند. در صورتی که شل‌کننده‌های قدرتمندی تجویز شوند تنها عروق نواحی که به خوبی خونرسانی شده بودند قابلیت اتساع بیشتر را دارند بنابراین جریان خون بیشتری را با خود برده و جریان سایر نواحی ایسکمیک را می‌دزدند.

دی‌پیریدامول که با مهار بازجذب آدنوزین عمل می‌کند. به‌طور شاخص این اثر را در بیماران مبتلا به آنژین ایجاد می‌کند. در بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار دزدی کرونری گذرا ممکن است انفارکتوس میوکارد را تشدید نموده آدنوزین و رگادنوسان از جهت بروز این عارضه جانبی مورد توجه قرار گرفته و در جعبه دستورات مصرف دارو ذکر شده‌اند.

1- fractional flow reverse
2- Regadenosan
3- coronary steal

فارماکوکینتیکی با دیگوکسین، سطوح خونی آن را افزایش دهد. گرچه افزایش سطح خونی دیگوکسین با دیلتیازم و نیفدیپین نیز نشان داده شده است اما تداخلات آنها کمتر از وراپامیل رخ می‌دهند.

در مبتلایان به آنژین ناپایدار، مسدودکننده‌های کانال کلسیم کوتاه اثری که فوراً آزاد می‌شوند، می‌توانند خطر عوارض قلبی را بالا ببرند و بنابراین ممنوعیت مصرف دارند (بخش عوارض را نیز ببینید). با این وجود، بیمارانی که انفارکتوس میوکارد بدون موج Q داشته‌اند، دیلتیازم می‌تواند دفعات آنژین پس از انفارکتوس را کاهش دهد و بنابراین در این شرایط می‌توان از دیلتیازم استفاده نمود.

## داروهای مسدودکننده بتا- آدرنرژیک

داروهای مسدودکننده $\beta$ (فصل ۱۰ را ببینید)، اگر چه متسع‌کننده عروقی نیستند (احتمالاً به جز کارودیلول و نبی‌ولول) اما در کنترل آنژین کوششی بسیار مفیدند. اثرات سودمند عوامل مسدودکننده $\beta$ به اثرات همودینامیک آنها (کاهش ضربان قلب، فشارخون و قدرت انقباض) ارتباط دارد که نیاز قلب به اکسیژن را طی حالت استراحت و طی فعالیت افزایش می‌دهند. ضربان قلب پایین با افزایش زمان خونرسانی دیاستولی نیز همراه است که می‌تواند خونرسانی عروق کرونر را افزایش دهد. با این وجود، به نظر می‌رسد کاهش ضربان قلب و فشارخون و متعاقباً کاهش مصرف اکسیژن توسط قلب مهم‌ترین مکانیسم درمان آنژین و بهبودی در تحمل ورزش باشد. هم چنین مسدودکننده‌های $\beta$ نیز ممکن است در درمان ایسکمی خاموش یا سیار ارزشمند باشند. از آنجایی که در این شرایط دردی وجود ندارد، تشخیص با وجود علائم تیپیک ایسکمی در نوار قلب صورت می‌گیرد. درمان درازمدت با یک مسدودکننده $\beta$، زمان کلی "ایسکمی" در روز را کاهش می‌دهد. عوامل مسدودکننده بتا از مرگ و میر بیمارانی که اخیراً انفارکتوس میوکارد داشته‌اند، می‌کاهند و در مبتلایان به فشارخون نیز بقا را بهبود بخشیده و از سکته مغزی جلوگیری

می‌کنند. کارآزمایی‌های تصادفی در مبتلایان به آنژین پایدار نشان داده‌اند که مسدودکننده‌های $\beta$ در مقایسه با مسدودکننده‌های کانال کلسیم سبب نتیجه بهتر و بهبود بیشتر علائم می‌شوند.

افزایش حجم پایان دیاستولی و افزایش زمان تخلیه، اثرات ناخواسته عوامل مسدودکننده $\beta$ در آنژین هستند که هر دو مورد سبب افزایش نیاز قلب به اکسیژن می‌شوند. اثرات مضر عوامل مسدودکننده بتا با استفاده همزمان از نیترات‌ها (به صورتی که در ادامه شرح داده می‌شود) می‌تواند متعادل شود.

ممنوعیت‌های مصرف مسدودکننده‌های $\beta$ عبارتند از: آسم و دیگر شرایط برونکواسپاستیک، برادی‌کاردی شدید، انسداد دهلیزی - بطنی، سندرم برادی‌کاردی - تاکی‌کاردی و نارسایی شدید و ناپایدار بطن چپ. عوارض بالقوه این داروها شامل خستگی، عدم تحمل فعالیت، بی‌خوابی، تشدید لنگش متناوب و اختلال نعوظ می‌باشد.

## داروهای ضد آنژین جدیدتر

به علت بروز بالای آنژین، همواره جستجوی فعالی در جهت ایجاد داروهای جدید در درمان آن صورت می‌گیرد. بعضی از این داروها یا گروه‌های دارویی که در حال حاضر تحت تحقیق و بررسی هستند در جدول ۶-۱۲ آمده‌اند.

رانولازین (Ranolazine) داروی ضدآنژین جدیدی است که به نظر می‌رسد با کاهش جریان سدیم تأخیری ($I_{Na}$) که در واقع ورود کلسیم از طریق مبادله‌گرهای سدیم - کلسیم را تسهیل می‌کند، عمل می‌کنند (فصل ۱۳ را ببینید). به دنبال کاهش کلسیم داخل سلولی کار قلب و خاصیت انقباضی آن کاهش می‌یابد. مصرف رانولازین برای درمان آنژین در ایالات متحده آمریکا به تأیید رسیده است. چندین مطالعه اثربخشی آن را در آنژین پایدار به تأیید رسانده‌اند اما این دارو میزان بروز مرگ‌ومیر در سندرم کرونری حاد را کاهش نمی‌دهد. رانولازین فاصله QT را در بیماران مبتلا به بیماری کرونری کاهش می‌دهد (اما این فاصله را در بیماران مبتلا به سندرم QT (LQT3) طولانی می‌کند) این دارو سبب آریتمی Torsadesde point نشده و ممکن است متابولیسم دیگوکسین و سیمووااستاتین را مهار کند.

تعدیل‌کننده‌های متابولیک خاص (مانند **تری‌متازیدین**[1]) به عنوان **مهارکننده‌های pFOX** شناخته می‌شوند زیرا مسیر اکسیداسیون اسید چرب در میوکارد را به طور نسبی مهار می‌کنند. از آن جا که متابولیسم در میوکارد دچار ایسکمی، به سمت اکسیداسیون اسیدهای چرب تغییر می‌کند، نیاز به اکسیژن به ازای هر واحد ATP تولیدی افزایش می‌یابد. به نظر می‌رسد مهار نسبی آنزیم مورد نیاز جهت اکسیداسیون اسیدهای چرب (۳-کتوآسیل تیولاز با زنجیره بلند، LC-3KAT)، وضعیت متابولیک بافت دچار ایسکمی را بهبود بخشد. **رانولازین**[2] در ابتدا در این گروه طبقه‌بندی شد. تری‌متازیدین کارایی خوبی در آنژین پایدار دارد اما در ایالات متحده به تأیید نرسیده است. **آلوپورینول (Allopurinol)** همانند سایر داروهای قدیمی‌تر نوع دیگری از تعدیل متابولیک را عملی می‌کند. آلوپورینول آنزیم گزانتین اکسیداز، آنزیم دخیل در استرس اکسیداتیو و اختلالات آندوتلیال، را مهار می‌کند (فصل ۳۶ را ببینید). مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کند که دوزهای زیاد آلوپورینول مدت زمان ورزش کردن در افراد مبتلا به آنژین را افزایش می‌دهد.

داروهایی که سابقاً ایجادکننده برادی‌کاردی[3] خوانده می‌شدند، مسدودکننده‌های نسبتاً انتخابی کانال‌های سدیم $I_f$ (مانند **ایوابرادین**[4]) هستند که با مهار کانال‌های سدیمی در گره سینوسی دهلیزی، ضربان قلب را کاهش می‌دهند، (کانال‌های

**جدول ۶-۱۲ داروها یا گروه‌های دارویی تحت تحقیق و بررسی جهت استفاده در آنژین**

| داروها |
|---|
| آمیلوراید |
| کاپسایسین |
| داروهای ایجاد کننده مستقیم برادی‌کاردی، برای مثال ایوابرادین |
| مهار کننده‌های جریان سدیم غیرفعال کننده تأخیری، برای مثال، رانولازین |
| تعدیل‌کننده‌های متابولیک، برای مثال تری‌متازیدین |
| دهنده‌های اکسید نیتریک، برای مثال، ال - آرژنین |
| فعال‌کننده‌های کانال‌های پتاسیم، برای مثال، نیکوراندیل |
| تسهیل‌کننده‌های پروتئین کیناز G، برای مثال، دتانونوآت (Detanonoate) |
| مهارکننده‌های کیناز Rho، برای مثال، فاسودیل |
| سولفونیل اوره‌ها، برای مثال، گلی‌بنکلامید |
| تیازولیدین دیون‌ها |
| مهارکننده‌های وازوپپتیداز |
| مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز، برای مثال، آلوپورینول |

1- Trimetazidine
2- Ranolazine
3- Bradycardic drugs
4- Ivabradine

سدیمی مذکور از طریق هیپرپلاریزاسیون فعال می‌شوند). به جز مورد مذکور هیچ اثر همودینامیک قابل توجهی گزارش نشده است. به نظر می‌رسد ایوابرادین با کارآیی مشابه مسدودکننده‌های کانال کلسیم و گیرنده‌های $\beta$ حملات آنژین را کاهش می‌دهد. ایوابرادین فاقد عوارض گوارشی و اثرات بر عضلات صاف برونش می‌باشد، که در درمان آنژین و نارسایی قلبی در خارج آمریکا به تأیید رسیده است.

آنزیم‌های خانواده کیناز Rho- (Rho Kinase) مجموعه‌ای هستند که انبساط عروقی را مهار کرده و عملکرد سایر سلول‌ها را تغییر می‌دهند. افزایش فعالیت این آنزیم‌ها در اسپاسم کرونر، افزایش فشارخون ریوی، آپوپتوز دخیل می‌باشد. بنابراین داروهایی که این آنزیم را هدف قرار می‌دهند به نظر کاربردهای بالینی خاصی دارند. داروی فاسودیل (Fasudil) مهار کننده کیناز Rho- عضلات صاف بوده و اسپاسم عروقی کرونر در حیوانات را در شرایط آزمایشگاهی کاهش می‌دهد. در این دارو آزمون‌های بالینی در بیماران مبتلا به CAD کارائی بیمار در تست‌های استرس را افزایش می‌دهد.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مورد استفاده در درمان آنژین

درمان بیماری عروق کرونر (CAD) شامل درمان دارویی و جراحی است. آنژین‌های غیرقابل درمان و سندرم کرونر حاد با بازسازی عروق کرونری فیزیکی بهتر درمان می‌شوند (برای مثال با قرار دادن استنت یا جراحی بای‌پس عروق کرونر CABG). درمان استاندارد سندرم کرونری حاد (ACS) قرار دادن استنا به صورت فوری است. به هر حال پیشگیری از ACS و درمان آنژین مزمن می‌تواند در بیماران با درمان دارویی رفع شود.

از آنجا که شایع‌ترین علت آنژین، بیماری آترواسکلروزی شرایین کرونر (CAD) است، درمان باید علاوه بر علائم فوری آنژین، علل زمینه‌ای CAD را نیز در بر بگیرد. نشان داده شده که پیشگیری اولیه علاوه بر کاهش نیاز به درمان ضد آنژین، حوادث قلبی عمده مانند انفارکوس میوکارد را نیز کاهش می‌دهد.

خط اول درمان CAD، تعدیل فاکتورهای خطری چون سیگارکشیدن، فشارخون بالا (فصل ۱۱ را ببینید)، چربی خون بالا (فصل ۳۵ را ببینید)، چاقی و افسردگی بالینی است. به علاوه، داروهای ضد پلاکت (فصل ۳۴ را ببینید) نیز بسیار اهمیت دارند.

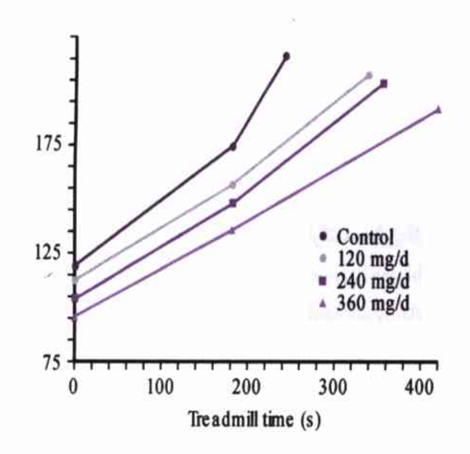
درمان دارویی ویژه جهت جلوگیری از انفارکتوس میوکارد و مرگ، شامل داروهای ضد پلاکت (آسپیرین، مسدودکننده‌های گیرنده ADP، فصل ۳۴ را ببینید) و عوامل پایین آورنده چربی به خصوص استاتین‌ها را شامل می‌شود. نشان داده شده است که درمان تهاجمی با استاتین‌ها بروز و شدت ایسکمی طی تست ورزش و بروز حوادث قلبی (مانند انفارکتوس و مرگ) در کارآزمایی‌های بالینی را کاهش می‌دهد. مهارکننده‌های ACE نیز خطر عوارض قلبی را در بیمارانی که در معرض خطر بالایی از نظر CAD قرار دارند را کاهش می‌دهد. گرچه نشان داده نشده است که این داروها همواره اثرات ضدآنژینی اعمال می‌کنند. در مبتلایان به آنژین ناپایدار و انفارکتوس میوکارد بدون بالا رفتن قطعه ST، درمان تهاجمی شامل استنت‌گذاری در شرایین کرونر، داروهای ضد لیپید، هپارین و عوامل ضد پلاکت می‌باشد.

درمان آنژین اثبات شده و دیگر تظاهرات ایسکمی میوکارد علاوه بر درمان جهت جلوگیری یا رفع علائم، اقدامات اصلاحی فوق را نیز در بر می‌گیرد. درمان علائم برپایه کاهش تقاضای اکسیژن قلب و افزایش جریان خون کرونر به میوکاردی است که بالقوه دچار ایسکمی شده است. هدف از درمان برقراری مجدد تعادل بین اکسیژن‌رسانی و تقاضا در قلب است.

### آنژین کوششی

مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که نیتراتها، مسدودکننده‌های کانال کلسیم و مسدودکننده‌های $\beta$ در بیماران مبتلا به آنژین کوششی زمان شروع آنژین و نزول قطعه ST طی تست ورزش را افزایش می‌دهند (شکل ۵-۱۲). گر چه تحمل ورزش افزایش می‌یابد اما معمولاً تغییری در آستانه آنژین (حاصل ضرب ضربان و فشاری که در آن علائم رخ می‌دهند) ایجاد نمی‌شود.

جهت درمان نگهدارنده آنژین پایدار مزمن، نیترات‌های طولانی اثر، عوامل مسدودکننده کانال کلسیم یا مسدودکننده‌های $\beta$ می‌توانند انتخاب شوند. انتخاب بهترین دارو بستگی به پاسخ هر بیمار خاص خواهد داشت. در مبتلایان به فشارخون بالا درمان تک دارویی با مسدودکننده‌های کانال کلسیم آهسته رهش یا طولانی اثر و یا مسدودکننده‌های $\beta$ ممکن است کافی باشد. در بیماران با فشارخون طبیعی، نیترات‌های طولانی اثر می‌توانند مناسب باشند. نشان داده شده است که ترکیب یک مسدودکننده $\beta$ با یک مسدودکننده کانال کلسیم (مثلاً پروپرانولول همراه با نیفدیپین) یا دو مسدودکننده کانال کلسیم متفاوت (مثلاً نیفدیپین وراپامیل)، مؤثرتر از استفاده یک دارو به تنهایی است. اگر پاسخ به یک دارو کافی نباشد، دارویی از یک گروه مختلف باید اضافه شود تا کاهش کار قلبی را به حداکثر رسانده و اثرات ناخواسته را




**شکل ۵-۱۲.** اثرات دیلتیازم بر حاصلضرب ضربان قلب در فشارخون سیستولی، در یک گروه ۲۰ نفره از بیماران مبتلا به آنژین کوششی در یک مطالعه دو سویه کور با استفاده از یک پروتوکل استاندارد. از بیمارانی که دارونما دریافت می‌کردند و بیمارانی که ۳ بار دارو مصرف کرده بودند، تست ورزش به عمل آمد. ضربان قلب (HR) و فشارخون سیستولی (BP) ۱۸۰ ثانیه بعد از شروع ورزش (نقاط وسط روی خطوط) در زمان شروع علائم آنژین (نقاط سمت راست) ثبت شد. توجه داشته باشد که دارودرمانی حاصل ضرب HR در BP را در هر زمانی طی تست ورزش کاهش داده و زمان ظهور علائم را طولانی کرده است.

حداقل کند (جدول ۷-۱۲). بعضی بیماران ممکن است نیاز به درمان با هر ۳ گروه داشته باشند.

رانولازین ممکن است در برخی از بیماران مقاوم به داروهای رایج مفید باشند.

## آنژین وازواسپاستیک

نیترات‌ها و مسدودکننده‌های کانال کلسیم داروهای مؤثری جهت رفع و یا جلوگیری از حملات ایسکمی در مبتلایان به آنژین واریانت هستند. تقریباً در ۷۰٪ بیمارانی که با مصرف نیترات‌ها به همراه مسدودکننده‌های کانال کلسیم درمان شده‌اند، حملات آنژین کاملاً از بین رفته‌اند. در ۲۰٪ بقیه، کاهش قابل توجهی در دفعات حمله ایسکمی مشاهده شده است جلوگیری از اسپاسم شریان کرونری (با یا بدون ضایعات آترواسکلروزی ثابت شریان کرونر) مکانیسم اصلی این پاسخ سودمند می‌باشد. به نظر می‌رسد تمام مسدودکننده‌های کانال کلسیم که در حال حاضر موجودند، به یک اندازه مؤثر باشند و انتخاب یک داروی خاص باید وابسته به بیمار باشد. برقراری مجدد جریان خون از طریق با جراحی و آنژیوپلاستی در مبتلایان به آنژین واریانت مورد مصرف ندارد.

## آنژین ناپایدار و سندرم‌های کرونری حاد

در مبتلایان به آنژین ناپایدار با حملات راجعهٔ ایسکمی در حالت استراحت، ایجاد ترومبوز راجعه غیر مسدودکننده و غنی از پلاکت مکانیسم اصلی بیماری است. درمان تهاجمی ضد پلاکتی با ترکیب آسپیرین و کلوپیدیگرل اندیکاسیون دارد. هپارین داخل وریدی یا هپارین با وزن مولکولی کم به صورت زیرجلدی، نیز در اغلب بیماران مورد مصرف دارد. اگر PCI یا استنت‌گذاری مورد نیاز باشد، مهارکننده‌های گلیکوپروتئین IIb/IIIa مانند آبسیکسیماب[1] باید افزوده گردند. به علاوه درمان با نیتروگلیسیرین و مسدودکننده‌های $\beta$ نیز باید لحاظ شوند، در موارد مقاوم، جهت رفع ایسکمی میوکارد باید مسدودکننده‌های کانال کلسیم اضافه گردند و همچنین درمان اولیه با پایین آورنده‌های چربی و مهارکننده‌های ACE را نیز باید آغاز نمود.

# درمان بیماری شریان‌های محیطی و لنگش متناوب[2]

همان‌گونه که آترواسکلروز در عروق کرونری منجر به بروز ایسکمی قلبی می‌شود، باعث ایسکمی در عضلات محیطی نیز می‌گردد. درد (لنگش) ممکن است طی ورزش و فعالیت در عضلات اسکلتی به ویژه عضلات پا بروز کرده و به تدریج طی استراحت رفع گردد. اگرچه لنگش متفاوت، به خودی خود تهدیدکننده حیات نیست ولی بیماری عروق محیطی می‌تواند با محدودکردن فعالیت فرد، زمینه را جهت پیدایش زخم‌های ناشی از ایسکمی مزمن و به دنبال آن عفونت، فراهم آورد.

لنگش متناوب، ناشی از بروز انسداد در مسیر جریان خون توسط آتروم در عروق بزرگ و متوسط می‌باشد. قرار دادن استنت در عروق مسدودشده بسیار رایج است. ورزش به همراه مشاوره پزشکی در کاهش درد و لنگش بسیار مؤثر خواهد بود. درمان عمدتاً بر بازگشت و یا کنترل آترواسکلروزیس می‌باشد و نیازمند ارزیابی و کنترل وضعیت هیپرلیپیدمی (فصل ۳۵ را ببینید)، فشارخون بالا (فصل ۱۱ را ببینید)، و چاقی؛ ترک سیگار؛ و کنترل دیابت در صورت وجود، می‌باشد. فعالیت‌های فیزیکی و ورزش نیز اثرات مفیدی داشته است. درمان با استفاده از داروهای متسع‌کننده عروقی، چندان سودمند نیست چرا که باعث اتساع

1- Abciximab
2- Intermittent Claudication

جدول ۷-۱۲ اثرات نیترات‌ها به تنهایی و همراه با مسدودکننده‌های $\beta$ یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم در آنژین صدری (اثرات نامطلوب با حروف پررنگ‌تر نشان داده شده‌اند)

| | نیترات‌ها به تنهایی | مسدودکننده‌های بتا یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم | ترکیب نیترات‌ها با مسدودکننده‌های بتا یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم |
|---|---|---|---|
| ضربان قلب | **افزایش رفلکسی**[1] | کاهش | کاهش |
| فشار دهلیزی | کاهش | کاهش | کاهش |
| حجم پایین دیاستولی | کاهش | **افزایش** | بدون تغییر یا کاهش |
| قدرت انقباض | **افزایش رفلکسی**[1] | کاهش | بدون تغییر |
| زمان تخلیه | کاهش[1] | **افزایش** | بدون تغییر |

۱. رفلکس بارورسپتوری

**توجه:** اثرات نامطلوب به صورت پررنگ نشان داده شده‌اند.

عروق دیستال به ناحیه انسداد طی استراحت می‌شوند. داروهای ضد پلاکت همچون **آسپیرین** و **کلوپیدوگرل (Clopidogrel)** جهت پیشگیری از تشکیل لخته بر سطح پلاکت‌ها، تجویز می‌گردد (فصل ۲۴ را ببینید) و فواید آن در کاهش خطرات انفارکتوس میوکارد، سکته و مرگ عروقی به تأیید رسیده است. اگرچه که این دارو در جریان خون اثرات کمی داشته یا اصلاً بی‌تأثیر هستند.

**سیلوستازول**[1]، یک مهارکننده فسفودی‌استراز نوع ۳ (PDE3) که ناشناخته‌تر است و احتمالاً دارای اثرات انتخابی‌تر ضد پلاکت و متسع‌کننده عروقی، می‌باشد. هر دوی این داروها در افزایش تحمل فعالیت در بیماران مبتلا به لنگش شدید، مؤثر بوده‌اند. نشان داده شده است که این دارو تحمل به ورزش را در بیماران مبتلا به ورزش را افزایش می‌دهد. **پنتوکسی‌فیلین** یک مشتق گزانتینی است که به‌طور سریع‌الاثر در این شرایط مؤثر است اما مصرف آن توصیه نمی‌شود. به نظر می‌رسد که این دارو از طریق کاهش ویسکوزیته خون و شاید افزایش آسیب‌پذیری شکلی سلول‌های گلبول‌های قرمز عمل نموده و سبب افزایش جریان خون به ویژه در نواحی دچار انسداد می‌گردد. آنژیوپلاستی از طریق جلدی و با کمک استنت، اغلب در بیمارانی که دچار علایم و نشانه‌های شدید ایسکمی و مقاوم به درمان‌های دارویی بوده‌اند، مؤثر بوده است.

1- Cilostazol

## پاسخ مطالعه مورد

این مورد، نمونه‌ای تیپیک از بیمار مبتلا به آنژین عروق کرونر به همراه هایپرلیپیدمی است. هایپرلیپیدمی وی بایستی به سرعت کاهش یافته و درصورت امکان متوقف شود، و آسیب کرونری که وجود دارد بایستی رفع شود (فصل ۳۵ را ببینید). درمان این آنژین حاد شامل قرص‌های زیرزبانی نیتروگلیسرین و یا اسپری نیتروگلیسرین ۰/۴ تا ۰/۶ میلی‌گرم است که بهبود درد را می‌توان ظرف مدت ۲ تا ۴ دقیقه پس از مصرف انتظار داشت. به منظور پیشگیری از آنژین‌های بعدی یک بتابلوکر نظیر متوپرولول را می‌توان تجویز نمود. در صورت منع مصرف بتابلوکرها یک داروی مسدودکننده کانال کلسیم متوسط تا طولانی‌اثر نظیر وراپامیل، دیلتیازیم یا آملودیپین نیز مؤثر می‌باشد. به دلیل سابقه خانوادگی این فرد یک داروی ضد پلاکت با دوز پایین نظیر آسپرین مناسب است. پیگیری‌های منظم از وضعیت بیمار به همراه بررسی سطوح لیپید اجباری بوده و رژیم‌های کاهنده چربی خون به همراه داروهای کاهش‌دهنده چربی خوبی و آنژیوگرافی عروق کرونر نیز بایستی تجویز شود.



# PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **NITRATES & NITRITES** | |
| Amyl nitrite | Generic |
| Isosorbide dinitrate (oral, oral sustained release, sublingual) | Generic, Isordil |
| Isosorbide mononitrate | Ismo, others |
| Nitroglycerin (sublingual, buccal, oral sustained release, parenteral, transdermal patch, topical ointment) | Generic, others |
| **CALCIUM CHANNEL BLOCKERS** | |
| Amlodipine | Generic, Norvasc, Am Vaz |
| Clevidipine (approved only for use in hypertensive emergencies) | Cleviprex |
| Diltiazem (oral, oral sustained release, parenteral) | Generic, Cardizem |
| Felodipine | Generic, Plendil |
| Isradipine (oral, oral controlled release) | DynaCirc |
| Nicardipine (oral, oral sustained release, parenteral) | Cardene, others |
| Nifedipine (oral, oral extended release) | Adalat, Procardia, others |
| Nisoldipine | Sular |
| Verapamil (oral, oral sustained release, parenteral) | Generic, Calan, Isoptin |
| **BETA BLOCKERS** | |
| | See Chapter 10 |
| **SODIUM CHANNEL BLOCKERS** | |
| Ranolazine | Ranexa |
| **DRUGS FOR ERECTILE DYSFUNCTION** | |
| Sildenafil | Viagra, Revatio |
| Tadalafil | Cialis, Adcirca |
| Vardenafil | Levitra |
| **DRUGS FOR PERIPHERAL ARTERY DISEASE** | |
| Cilostazol | Generic, Pletal |
| Pentoxifylline | Generic, Trental |

خلاصه: داروهایی که در آنژین صدری کاربرد دارند

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **نیترات‌ها** | | | | |
| • نیتروگلیسرین | رهاسازی اکسید نیتریک در عضله صاف که گوانیلیل سیکلاز را فعال کرده و cGMP را افزایش می‌دهد. | شل‌کردن عضلات صاف به ویژه عروق. سایر عضلات صاف نیز شل می‌شوند که چندان قابل توجه نمی‌باشد. اتساع عروقی باعث کاهش بازگشت وریدی و سایز قلب می‌شود. احتمالاً جریان خون کرونر در بعضی نواحی و در آنژین واریانت، افزایش می‌دهد. | آنژین: فرم زیرزبانی جهت اپیزودهای حاد. اشکال خوراکی و جلدی جهت پیشگیری. شکل IV جهت سندرم کرونری حاد | اثر گذر اول بسیار بالا، بنابراین دوز زیرزبانی بسیار کمتر از خوراکی می‌باشد. حلالیت بالا در چربی که منجر به جذب سریع می‌شود. سمیت: هیپوتانسیون ارتوستاتیک، تاکی‌کاردی، سردرد. تداخلات: تشدید کاهش فشارخون با مهارکننده‌های فسفودی‌استراز نوع ۵ (سیلدنافیل، ...) |
| • ایزوسورباید دی‌نیترات: بسیار شبیه نیتروگلیسرین است، دارای مدت کمی بلندتر است. | | | | |
| • ایزوسورباید مونونیترات: متابولیت فعال دی‌نیترات، به صورت خوراکی جهت پیشگیری کاربرد دارد. | | | | |
| **بلوک‌کننده‌های بتا** | | | | |
| • پروپرانولول | آنتاگونیست رقابتی غیرانتخابی گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta$ | کاهش ضربان قلب، برون‌ده قلبی و فشارخون. کاهش تقاضای اکسیژن میوکاردیال | پیشگیری از آنژین. جهت سایر کاربردها، فصول ۱۰، ۱۱ و ۱۳ را ببینید | خوراکی و تزریقی، طول اثر ۴ تا ۶ ساعت. سمیت: آسم، بلوک قلبی ـ عروقی، نارسایی قلبی حاد، آرامش‌بخشی تداخلات: اثرات مضاعف با سایر تضعیف‌کننده‌های قلبی |
| • اتنولول، متوپرولول و سایرین: بلوک‌کننده‌های انتخابی $\beta_1$ خطر کمتر برونکواسپاسم ولی همچنان مهم | | | | |
| • فصل‌های ۱۰ و ۱۱ و سایر بتابلوکر و کاربردها را ببینید. | | | | |
| **بلوکرهای کانال کلسیم** | | | | |
| • وراپامیل، دیلتیازم | بلوک غیرانتخابی کانال‌های کلسیمی نوع L در عروق و قلب | کاهش مقاومت عروق، ضربان قلب و نیروی قلب که منجر به کاهش نیاز به اکسیژن می‌شود | جهت پیشگیری از آنژین، فشارخون بالا و ... | خوراکی، IV، طول اثر ۸–۴ ساعت. سمیت: بلوک گره دهلیزی ـ بطنی، نارسایی قلبی حاد، یبوست، ادم. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر تضعیف کننده‌های قلبی و داروهای ضد فشارخون |
| • نیفدیپین (یک دی‌هیدروپیریدین) | بلوک نوع L کانال‌های کلسیمی عروقی > کانال‌های کلسیمی قلبی | همچون وراپامیل و دیلتیازم، سمیت قلبی کمتر | پیشگیری از آنژین، فشارخون بالا اما مصرف یکباره و سریع نیفدیپین منع مصرف دارد. | خوراکی، طول اثر ۶–۴ ساعت. سمیت: تشدید هیپوتانسیون. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر متسع کننده‌های عروقی |
| • سایر دی‌هیدروپیریدین‌ها: همچون نیفدیپین ولی با شروع اثر آهسته و مدت اثر طولانی‌تر (تا ۱۲ ساعت یا بیشتر) | | | | |
| • رانولازین | مهار جریان سدیمی تأخیری در قلب. همچنین تعدیل کننده اکسیداسیون اسیدهای چرب | کاهش تقاضای اکسیژن قلبی. تعدیل در اکسیداسیون اسیدهای چرب که احتمالاً دارای اثرات مفیدی در مصرف اکسیژن در قلب دارد. | پیگشیری از آنژین | خوراکی: طول اثر ۸–۶ ساعت. سمیت: طولانی‌کردن فاصله QT (اما بروز آریتمی torsde de points را افزایش نمی‌دهد)، تهوع، یبوست، سرگیجه، تداخلات: مهارکننده‌های CYP3A که غلظت رانولازین و مدت اثر آن را می‌افزاید. |
| • ایوابرادین: مهارکننده تحقیقاتی گره سینوسی ـ دهلیزی؛ کاهش ضربان قلب که موجب کاهش نیاز قلب به اکسیژن می‌شود. | | | | |




# داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی

## مطالعه مورد

مرد ۶۵ ساله‌ای با شکایت از تنگی نفس فعالیتی که از هفته‌ها پیش به دنبال ابتلا به یک عفونت ویروسی آغاز شده است، به پزشک مراجعه می‌کند. وی همچنین از تورم پا، قوزک پا و احساس خستگی پیشرونده شاکی می‌باشد. حین معاینات فیزیکی مشخص می‌شود که وی هنگام درازکشیدن، تا حد کمی دچار تنگی نفس می‌شود که با نشستن این وضعیت بهتر می‌شود. ضربان قلب وی ۱۰۵ و منظم و فشارخون وی ۱۱۰/۷۰ میلی‌متر جیوه می‌باشد. در قاعده هر دو ریه رال شنیده می‌شود و فشار ورید ژوگولار افزایش یافته است. اندازه کبد افزایش یافته و در نواحی پا و قوزک پا ادم +۳ وجود دارد. در اکوکاردیوگرافی، قلبی متسع با انقباض‌پذیری ضعیف و میزان کسر تخلیه ۲۰٪ (میزان طبیعی ۶۰٪) مشاهده می‌گردد. تشخیص فرضی کاردیومیوپاتی اتساعی می‌باشد که ثانویه بوده و به دنبال عفونت ویروسی و با نارسایی قلبی کلاس III مرحله C پدید آمده است. چه اقداماتی می‌توان انجام داد؟

نارسایی قلبی زمانی رخ می‌دهد که برون‌ده قلبی جهت تامین اکسیژن مورد نیاز بدن، ناکافی باشد. این وضعیت بسیار کشنده است و نرخ مرگ و میر ۵ ساله آن عموماً ۵۰٪ ذکر می‌شود. شایع‌ترین علت نارسایی قلبی در ایالات متحده، بیماری عروق کرونر می‌باشد که فشار خون بالا نیز عامل مهم آن می‌باشد. دو نوع نارسایی عمده ممکن است تشخیص داده شود. تقریباً ۵۰٪ از بیماران جوانتر مبتلا به **نارسایی سیستولی**[1] می‌باشند که سبب کاهش عمل مکانیکی پمپ کردن (قدرت انقباض) و کاهش کسر تخلیه قلب می‌شود. سایر بیماران این گروه مبتلا به **نارسایی دیاستولی**[2] می‌باشد که در آن سفت‌شدن و عدم شل‌شدن کافی، نقش عمده‌ای در کاهش پرشدن و برون‌ده قلبی ایفا می‌کند و این در حالی است که کسر تخلیه می‌تواند طبیعی باشد حتی اگر حجم ضربه‌ای به میزان مؤثری کاهش یافته باشد. نسبت بیماران مبتلا به نارسایی‌های دیاستولیک با افزایش سن بیشتر می‌شود. از آنجا که دیگر مشکلات قلبی عروقی (به ویژه انفارکتوس میوکارد) در حال حاضر به طور مؤثرتری درمان می‌شوند. تعداد بیشتری از بیماران آن قدر زنده می‌مانند که نارسایی قلبی ایجاد شود و این موضوع نارسایی قلبی را به یکی از مشکلات قلبی ـ عروقی تبدیل کرده است که شیوعش در حال افزایش است.

نارسایی قلبی، یک بیماری پیشرونده است که با کاهش تدریجی عملکرد قلبی شناخته می‌شود که در زمان‌هایی دچار اپیزودهایی از عدم جبران حاد می‌شوند و نیازمند بستری در بیمارستان هستند. درمان در راستای دو هدف تقریباً متفاوت، انجام می‌شود: (۱) کاهش علایم و آهسته کردن روند پیشرفت بیماری تا حد امکان حین دوره‌های ثابت بیماری و (۲) کنترل اپیزودهای حاد عدم جبران. این عوامل در فارماکولوژی بالینی داروهای به کار گرفته شده در نارسایی قلبی، بحث شده است.

گرچه اعتقاد بر آن است که نقص اصلی در نارسایی قلبی

1- Systolic failure

2- Diastolic failure

جدول ۱-۱۳ گروه‌های دارویی که در نارسایی قلبی استفاده می‌شوند.

| |
|---|
| **نارسایی مزمن سیستولیک قلبی** |
| داروهای مدر |
| آنتاگونیست‌های گیرنده آلدوسترون |
| مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین |
| مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین |
| مسدودکننده‌های گیرنده بتا |
| گلیکوزیدهای قلبی |
| متسع‌کننده‌های عروقی |
| درمان همسان‌سازی (رسینکورونیزاسیون) |
| **نارسایی حاد قلبی** |
| داروهای مدر |
| متسع کننده‌های عروق |
| آگونیست‌های گیرنده بتا |
| بی‌پیریدین‌ها |
| پپتید دفع‌کننده سدیم (پپتید ناتریورتیک) |
| ابزارهای کمکی قابل کاشت در بطن چپ |

سیستولی اشکال در هماهنگی تحریک ـ انقباض در قلب می‌باشد ولی در این شرایط بالینی، بسیاری از فرآیندها و ارگان‌های دیگر از جمله رفلکس بارورسپتوری، سیستم عصبی سمپاتیک، آنژیوتانسین II، دیگر پپتیدها، آلدوسترون و آپوپتوز سلول‌های قلبی نیز درگیرند. شناخت این عوامل به انقلابی در استراتژی‌های درمانی متنوع انجامیده است (جدول ۱-۱۳).

کارآزمایی‌های بالینی گسترده نشان داده‌اند، درمان‌هایی که عوامل غیرقلبی را مورد هدف قرار می‌دهند، در درمان طولانی مدت نارسایی قلبی ارزشمندتر از عوامل اینوتروپیک مثبت قدیمی (گلیکوزیدهای قلبی [دیگوکسین]) هستند. کارآزمایی‌های دقیق نشان داده‌اند که در میان درمان‌های موجود، مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE)، مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین (ARB)، مسدودکننده‌های خاص گیرنده $\beta$ آنتاگونیست‌های گیرنده آلدوسترون و درمان ترکیبی هیدرالازین ـ نیترات تنها عواملی هستند که واقعاً طول عمر مبتلایان به نارسایی قلبی مزمن را افزایش می‌دهند. این عوامل هم در درمان نارسایی سیستولی و هم در درمان نارسایی دیاستولی مفید می‌باشند. از طرف دیگر داروهای اینوتروپیک مثبت می‌توانند در نارسایی حاد سیستولیک بسیار مفید باشند. گلیکوزیدهای قلبی در کاهش علائم نارسایی قلبی سیستولی مزمن نیز مؤثرند. سایر داروها با اثرات اینوتروپیک مثبت، به طور مداوم، شانس زنده‌ماندن در نارسایی مزمن را کاهش داده‌اند و لذا مصرف آنها توصیه نمی‌شود.

## کنترل قدرت انقباض طبیعی قلب

قدرت انقباض عضله قلبی توسط فرآیندهای متعددی تعیین می‌شود که به حرکت فیلامان‌های اکتین و میوزین در سارکومر قلبی می‌انجامند (شکل ۱-۱۳). در نهایت انقباض، از تداخل کلسیم فعال‌کننده (طی سیستول) با مجموعه اکتین ـ تروپونین ـ تروپومیوزین و در نتیجه تداخل اکتین ـ میوزین حاصل می‌شود. کلسیم از شبکه سارکوپلاسمی (SR) آزاد می‌شود و مقدار کلسیم آزاد شده به مقدار ذخیره کلسیم در SR و نیز مقدار کلسیم ماشه‌ای[1] که در طی کفه پتانسیل عمل وارد سلول می‌شود بستگی دارد.

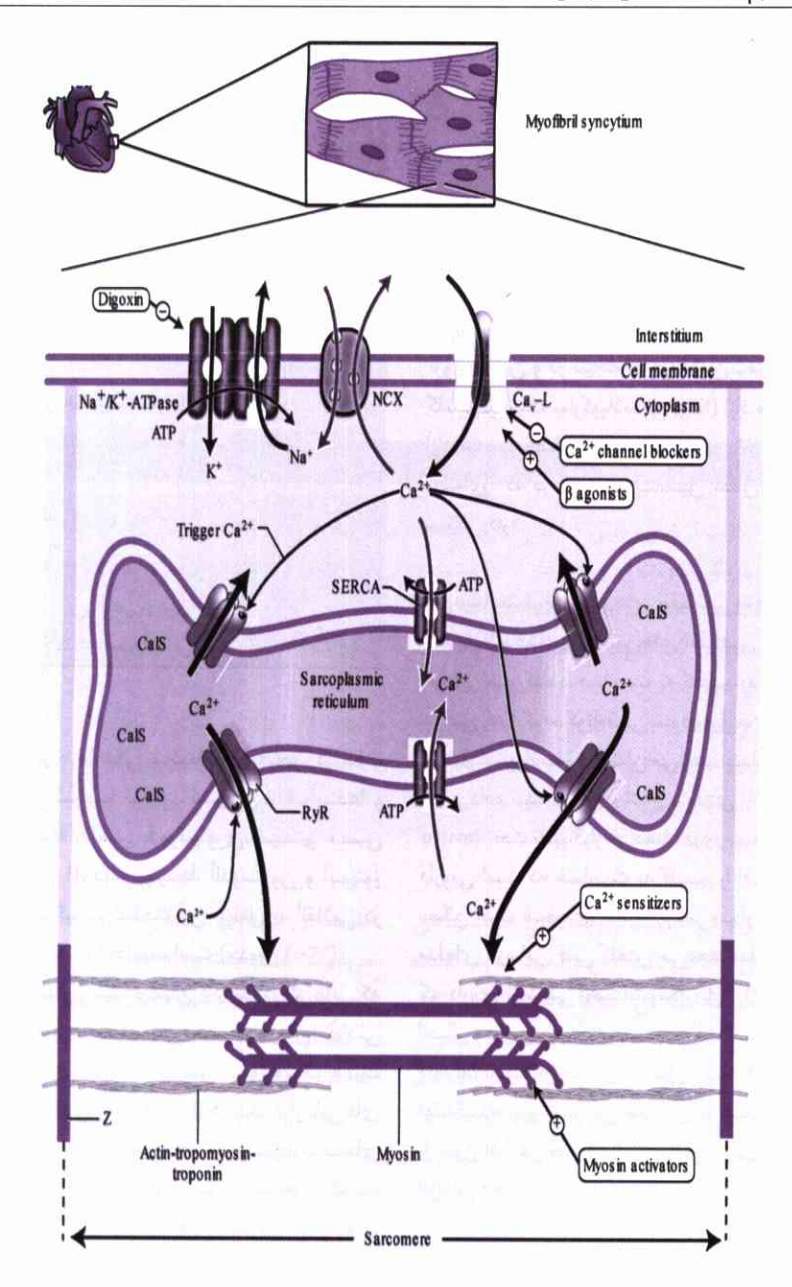
### A. حساسیت پروتئین‌های انقباضی به کلسیم و سایر تعدیل‌کننده‌های پروتئین‌های انقباضی

عوامل تعیین‌کننده حساسیت به کلسیم یعنی عوامل مؤثر بر منحنی که ارتباط کوتاه‌شدن میوفیبریل‌های قلبی را به غلظت کلسیم سیتوپلاسمی را نشان می‌دهد. چندان شناخته نشده‌اند، اما نشان داده شده است که انواع متعددی از داروها این منحنی را invitro تحت تأثیر قرار می‌دهند. لووزیمندان[2] جدیدترین نمونه دارویی است که حساسیت به کلسیم را افزایش داده (این دارو ممکن است فسفودی استراز را نیز مهار کند) و علائم را در مدلهای نارسایی قلبی کاهش می‌دهد. مطالعات اخیر نشان داده که داروی آزمایشی اومکانتیومکاربیل[3] (Ck-1827452) میزان اتصال میوزین به اکتین را از حالت اتصال کم (Low-actin binding) به حالت اتصال زیاد (high-actin-binding) تولیدکننده نیرو تغییر می‌دهد. این اثر ممکن است انقباض قلبی را بدون افزایش مصرف انرژی قلبی، برای مثال افزایش کارآیی، افزایش دهد.

### B. مقدار کلسیم آزاد شده از شبکه سارکوپلاسمی (SR)

افزایش اندکَ کلسیم سیتوپلاسمی آزاد که از ورود کلسیم در جریان پتانسیل عمل حاصل شده است، سبب بازشدن کانال‌های کلسیم حساس به ریانودین[4] (RyR2) در غشا SR قلبی و آزادشدن سریع مقدار فراوان یون کلسیم به سیتوپلاسم در مجاورت مجموعه اکتین ـ تروپونین ـ تروپومیوزین می‌شود.

1- trigger
2- Levosimendan
3- Omecantivmecarbil
4- Ryanodine




**شکل ۱-۱۳.** نمای شماتیک یک سارکومر عضله قلبی واجد جایگاه‌های عمل برای داروهای متعدد که قدرت انقباضی را تغییر می‌دهند. $Na^+/K^+$ ATPase، پمپ سدیم، جایگاه عمل گلیکوزیدهای قلبی می‌باشد. NCX مربوط به مبادله‌کننده سدیم / کلسیم است. $Ca_V$-L کانال کلسیمی نوع L وابسته به ولتاژ است. SERCA[1] یک حامل کلسیم ATPase را نشان می‌دهد که کلسیم را به داخل شبکه سارکوپلاسمی (SR) پمپ می‌کند. CalS، کلسیم متصل به کلسکوسترین (Calsequestrin)، پروتئینی با ظرفیت بالای اتصال به $Ca^{2+}$ می‌باشد. RyR[2] (گیرنده RyR2 و / یا نورینی) مربوط به یک کانال کلسیم در غشأ SR است که توسط کلسیم فعال‌کننده مورد هدف قرار می‌گیرد تا ذخایر کلسیم را آزاد کند و حساس‌کننده‌های (سنسیتایزرهای) کلسیم در مجموعه اکتین ـ تروپونین ـ تروپومیوزین عمل می‌کنند که کلسیم فعال‌کننده در این جایگاه سبب تداخل انقباضی اکتین و میوزین می‌شود. خطوط مشکی بیانگر آغاز انقباض یا تون خط پایه است. خطوط سبز فرآیند شل شدن را نشان می‌دهد.

1- Sarcoplasmic endoplasmic reticulum $Ca^{2+}$-ATPase
2- Ryanodine RyR2 receptor

مقدار کلسیم آزاد شده متناسب با مقدار ذخیره شده آن در SR و مقدار کلسیم ورودی از طریق غشأ سلولی است (ریانودین یک آلکالوئید گیاهی قوی با خاصیت اینوتروپیک منفی است که با آزادشدن کلسیم از کانال‌های SR قلب تداخل می‌کند).

**C. مقدار کلسیم ذخیره شده در شبکه سارکوپلاسمی**

غشأ SR حاوی یک حامل برداشت‌کننده کلسیم بسیار کارآمد است که به عنوان $Ca^{2+}-ATPase$ شبکه اندوپلاسمی سارکوپلاسمی (SERCA) شناخته می‌شود. این حامل با پمپ‌کردن کلسیم به SR کلسیم سیتوپلاسمی آزاد را در حین دیاستول در سطوح بسیار پایینی حفظ می‌کند. SERCA به طور معمول، توسط فسفولامبان[1] مهار شده است؛ فسفریلاسیون فسفولامبان توسط پروتئین کیناز A (به عنوان مثال فعال شدن توسط cAMP)، باعث رفع این مهار می‌شود. بنابراین مقدار کلسیم بسته‌بندی شده در SR تا حدودی توسط مقدار کلسیم در دسترس این گیرنده و میزان فعالیت دستگاه اعصاب سمپاتیک تعیین می‌گردد که خود به تعادل ورود کلسیم (عمدتاً از طریق کانال کلسیم غشایی نوع L وابسته به ولتاژ) و خروج کلسیم از سلول (عمدتاً از طریق مبادله‌کننده سدیم ـ کلسیم که حاملی در غشأ سلولی است) بستگی دارد. مقدار $Ca^{2+}$ آزاد شده از SR به پاسخ کانال‌های RyR به $Ca^{2+}$ چاشنی بستگی دارد.

**D. مقدار کلسیم ماشه‌ای**

مقدار کلسیم ماشه‌ای که وارد سلول می‌شود به وجود کانال‌های کلسیم غشایی و مدت بازبودن آن‌ها بستگی دارد. همان گونه که در فصول ۶ و ۹ شرح داده شده است، مقلدهای سمپاتیک با عمل بر این کانال‌ها سبب افزایش ورود کلسیم می‌شوند. بالعکس، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (فصل ۱۲ را ببینید)، این ورود را کاهش داده و قدرت انقباضی را سرکوب می‌کنند.

**E. فعالیت مبادله‌کننده سدیم ـ کلسیم**

این آنتی‌پورتر (NCX) از شیب سدیم استفاده می‌کند تا کلسیم را برخلاف شیب غلظتی آن از سیتوپلاسم به فضای خارج سلولی انتقال دهد. ثبات غلظت‌های خارج سلولی این یون‌ها در شرایط فیزیولوژیک بسیار کمتر از غلظت‌های داخل سلولی آنها است. بنابراین توانایی مبادله‌کننده سدیم ـ کلسیم در انجام این انتقال، قویاً وابسته به غلظت‌های داخل سلولی هر دو یون، به خصوص سدیم است.

**F. غلظت سدیم داخل سلولی و فعالیت $Na^+/K^+$ ATPase**

$Na^+/K^+$ ATPase با خارج‌کردن سدیم داخل سلولی، عامل مهم تعیین‌کننده غلظت سدیم در سلول است. ورود کلسیم از کانال‌های وابسته به ولتاژ (که به عنوان بخش طبیعی تقریباً تمام پتانسیل عمل‌ها عمل می‌کند)، دیگر عامل تعیین‌کننده است. گرچه مقدار سدیمی که با هر پتانسیل عمل وارد می‌شود کمتر از ۱٪ کل سدیم داخل سلولی است. به نظر می‌رسد $Na^+/K^+$ ATPase هدف اصلی **دیگوکسین** و گلیکوزیدهای قلبی باشد.

## پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی

نارسایی قلبی، سندرمی با چندین علت است که ممکن است یکی‌از بطن‌ها و یا هر دو را درگیر کند. برون‌ده قلب در نارسایی قلبی معمولاً پایین‌تر از حد طبیعی است (نارسایی برون‌ده پائین)[2]. اختلال عملکرد سیستولی همراه با کاهش برون‌ده قلبی و کاهش قابل توجه کسر تخلیه (۶۰٪ > طبیعی، ۴۵٪>) ویژگی‌های بارز نارسایی حاد هستند (به ویژه نارسایی که حاصل انفارکتوس میوکارد باشد). اختلال عملکرد دیاستولی، اغلب در نتیجه هیپرتروفی و سفت‌شدن میوکارد رخ می‌دهد و اگر چه برون‌ده قلبی کاهش یافته است، کسر تخلیه می‌تواند طبیعی باشد. نارسایی قلب ناشی از علت اختلال عملکرد دیاستولی معمولاً به داروهای اینوتروپیک مثبت پاسخ بهینه نمی‌دهد.

نارسایی با برون‌ده بالا[3] شکل نادر نارسایی قلبی است. در این شرایط، تقاضای بدن به حدی بالاست که حتی افزایش برون‌ده قلبی نیز ناکافی است. نارسایی با برون‌ده بالا می‌تواند در نتیجه هیپرتیروئیدی، بری‌بری، آنمی و شانت‌های شریانی ـ وریدی روی دهد. این نوع نارسایی به داروهایی که در این فصل شرح داده شده‌اند، پاسخ ضعیفی می‌دهد و با تصحیح علت زمینه‌ای باید درمان گردد.

علائم و نشانه‌های اولیه تمام انواع نارسایی قلبی عبارتند از: تاکی‌کاردی، کاهش تحمل فعالیت، کوتاه‌شدن نفس، بزرگ شدن قلب. ادم محیطی و ریوی (احتقان و نارسایی احتقانی قلبی) که اغلب وجود دارند اما همیشه این علایم مطرح نیستند. کاهش تحمل نسبت به فعالیت همراه با خستگی زودرس عضلانی، مهم‌ترین نتایج مستقیم کاهش برون‌ده قلبی هستند. سایر تظاهرات از تلاش بدن در جبران نقص ذاتی قلب حاصل می‌شوند.

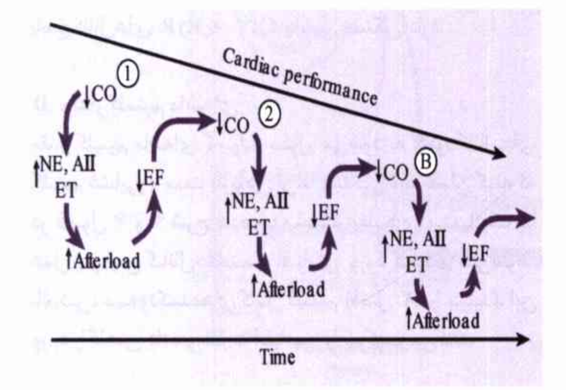
1- Phospholamban
2- Low-output failure
3- High-output failure

جبران عصبی ـ هورمونی (خارجی) ۲ مکانیسم عمده را درگیر می‌کند (قبلاً در شکل ۷-۶ نشان داده شدند): سیستم عصبی سمپاتیک و پاسخ هورمونی رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدوسترون، به علاوهٔ چند مکانیسم دیگر. بعضی از خصوصیات پاتولوژیک و نیز سودمند این پاسخ‌های جبرانی در شکل ۲-۱۳ نمایش داده شده‌اند. به نظر می‌رسد در مبتلایان به نارسایی قلبی، رفلکس بارورسپتوری در حساسیت پایین‌تری نسبت به فشار شریانی تنظیم شده باشد. در نتیجه، ورودی حسی بارورسپتور به مرکز وازوموتور حتی در فشارهای طبیعی نیز کاهش می‌یابد، بنابراین خروجی سمپاتیک افزایش و خروجی پاراسمپاتیک کاهش می‌یابد. افزایش خروجی سمپاتیک سبب تاکی‌کاردی، افزایش قدرت انقباض قلب و افزایش تونوسیته عروقی می‌گردد. تونوسیته عروقی توسط آنژیوتانسین II و اندوتلین، دو منقبض کننده عروقی قدرتمندی از سلول‌های اندوتلیال عروق آزاد می‌شوند، افزایش می‌یابد. انقباض عروقی باعث افزایش پس‌بار و به دنبال آن کاهش کسر تخلیه و برون‌ده قلبی می‌شود. نتیجه سیکل معیوبی است که از مشخصات نارسایی قلبی می‌باشد (شکل ۳-۱۳). آنتاگونیست‌های نوروهومرال و متسع‌کننده‌های عروقی با قطع سیکل معیوب و آهسته کردن روند زنجیره حوادث باعث کاهش مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی می‌شود.

↓Cardiac output
↓Carotid sinus firing
↓Renal blood flow
↑Sympathetic discharge
↑Renin release
↑Angiotensin II
↑Force
↑Rate
↑Preload
↑Afterload
Remodeling
↑Cardiac output (via compensation)

**شکل ۲-۱۳.** بعضی پاسخ‌های جبرانی حین نارسایی احتقانی قلب روی می‌دهد. علاوه بر اثراتی که نشان داده شده، تحریک سمپاتیک باعث تسهیل آزادسازی رنین می‌شود و آنژیوتانسین II با واسطه انتهای اعصاب سمپاتیک رهاسازی نوراپی‌نفرین را افزایش می‌دهد (پیکان‌های خط چین شده).

پس از مواجهه نسبتاً کوتاه‌مدت با افزایش نیروی سمپاتیک تغییرات پیچیده‌ای به صورت تنظیم کاهشی[1] در سیستم گیرنده $\beta_1$ آدرنرژیک ـ پروتئین G ـ مجری رخ می‌دهد که به کاهش اثرات تحریکی می‌انجامد. گیرنده‌های $\beta_2$ مورد تنظیم کاهشی قرار نمی‌گیرند و حتی ممکن است جفت‌شدن آنها به آبشار $IP_3$-DAG نیز افزایش یابد. همچنین اظهار شده است که گیرنده‌های $\beta_3$ قلبی (که به نظر نمی‌رسد در نارسایی مورد تنظیم کاهشی قرار گیرند) ممکن است واسطه اثرات اینوتروپیک منفی باشند. فعالیت شدید بتا می‌تواند به نشت کلسیم از SR از طریق کانال‌های RyR منجر شده و سبب سخت‌شدن بطن‌ها و ایجاد آریتمی گردد. افزایش فعالیت طولانی‌مدت گیرنده $\beta$ کاسپاس‌ها[2]، آنزیم‌های مسؤول آپوپتوزیس را افزایش می‌دهند. افزایش تولید آنژیوتانسین II موجب افزایش ترشح آلدوسترون (همراه با احتباس سدیم و آب) جهت افزایش پس‌بار و بازسازی قلب و عروق می‌شود (این مطلب در ادامه شرح داده شده است).




**شکل ۳-۱۳.** سیکل معیوب پیشرفت نارسایی قلبی. کاهش برون‌ده قلبی (CO)، تولید نوروهورمون‌ها (NE= نوراپی‌نفرین؛ AII= آنژیوتانسین II؛ ET= اندوتلین) را که باعث افزایش انقباض عروقی و پس‌بار می‌شود، افزایش می‌دهند. این امر میزان کسر تخلیه (EF) را کاهش داده و برون‌ده قلبی (CO) را می‌کاهد و سیکل تکرار می‌شود. زنجیره رو به پایین تا حدی ادامه می‌یابد که به یک وضعیت ثابت می‌رسد که در آن CO کمتر و پس‌بار بیش‌تر از آن چیزی است که جهت فعالیت طبیعی قلب، مطلوب است. نقاط ۱، ۲ و B منحنی مطبق بر منحنی فعالیت بطنی هستند که در شکل ۴-۱۳ تصویر شده‌اند.

1- Down regulator
2- Caspases

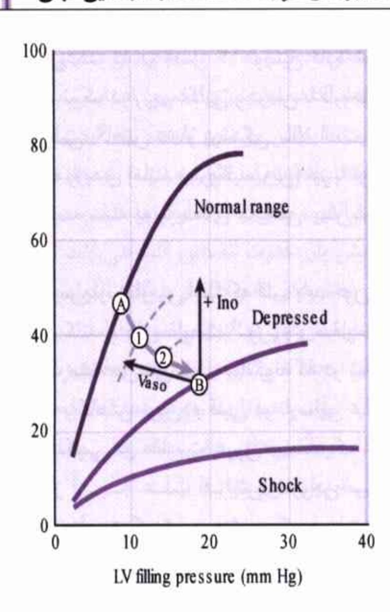
دیگر هورمون‌ها مانند پپتید دفع‌کننده سدیم و اندوتلین نیز ممکن است آزاد شوند. (فصل ۱۷ را ببینید). نارسایی قلب باعث تغییراتی در جابجایی‌های کلسیم در SR با واسطه SERCA و فسفولامبان و تغییرات در رونویسی فاکتورهایی که در هیپرتروفی و فیبروزیس نقش دارند، می‌شود. از سوی دیگر عملکرد میتوکندری که از اهمیت حیاتی در تولید انرژی در قلب بیش‌فعال شده برخوردار است و همچنین کانال‌های یونی به ویژه کانال‌های پتاسیمی که تسهیل کننده آریتمی (علت عمده مرگ و میر ناشی از نارسایی قلبی) می‌باشند، نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرند. فسفریلاسیون کانال‌های RyR در شبکه سارکوپلاسمی و دفسفریلاسیون به ترتیب باعث افزایش و کاهش رهاسازی، $Ca^{2+}$ می‌شود. مطالعاتی که براساس مدل‌های حیوانی انجام شده است، مؤید آن است که آنزیمی که عمدتاً مسؤول دفسفریلاسیون RyR است، پروتئین فسفاتاز ۱ (PP1)، در نارسایی قلبی تحت تنظیم افزایش[1] قرار می‌گیرد. چنین تغییرات سلولی اهداف بالقوه‌ای را جهت ساخت دارو در آینده، فراهم آورده است.

مهم‌ترین مکانیسم جبرانی درونزاد، **هیپرتروفی میوکارد**[2] است. افزایش توده ماهیچه‌ای به حفظ عملکرد قلب کمک می‌کند. با این وجود، **هیپرتروفی میوکارد**، پس از اثر مفید اولیه خود، سبب تغییرات ایسکمیک، اختلال در پرشدن دیاستولی و تغییر ابعاد بطنی می‌گردد. **بازسازی**[3]، اصطلاحی است که به اتساع (به جز اتساع حاصل از کشش غیرفعال) و دیگر تغییرات ساختمانی آهسته که در میوکارد تحت استرس رخ می‌دهد، اطلاق می‌شود. این تغییر ممکن است تکثیر سلول‌های بافت همبند و نیز سلول‌های میوکاردی غیرطبیعی (که واجد بعضی خصوصیات بیوشیمیایی میوسیت‌های جنینی هستند) را در بر بگیرد. در نهایت، میوسیت‌ها در قلب در حال نارسایی با سرعت بیشتری از طریق آپوپتوز می‌میرند و میوسیت‌های باقی‌مانده را در معرض استرس شدیدتری قرار می‌دهند.

## پاتوفیزیولوژی عملکرد قلبی

عملکرد قلبی برآیند ۴ عامل عمده ذیل می‌باشد:

۱. **پیش‌بار**[4]: هنگامی که برخی از شاخص‌های عملکردی بطن چپ نظیر حجم ضربه‌ای یا کار ضربه‌ای به صورت تابعی از فشار پرشدن بطن چپ و یا طول فیبرها در انتهای دیاستولی رسم شود، منحنی بدست آمده منحنی عملکرد بطن چپ نامیده می‌شود (شکل ۴-۱۳). بخش صعودی (فشار پرشدگی کمتر از ۱۵ میلی‌متر جیوه) نمایانگر رابطه کلاسیک




**شکل ۴-۱۳.** رابطه عملکرد بطن چپ (LV) با فشار پرشدگی در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد که علت مهم نارسایی قلبی است. خط بالا، نمایانگر این رابطه در افراد عادی و سالم است. در میزان مشخصی از فعالیت، قلب در سطح ثابتی فعالیت می‌کند، به عنوان مثال نقطه A. در نارسایی قلبی، عملکرد قلبی از نقطه ۱ به ۲ به سمت پایین و راست شیفت می‌کند و نهایتاً به نقطه B می‌رسد. یک داروی اینوتروپیک مثبت خالص (+ Ino)، با افزایش قدرت ضربان نقطه عملکرد را به سمت بالا، جابجا می‌کند. یک داروی متسع کننده عروقی (vaso)، با کاهش فشار پرشدگی، نقطه مورد نظر را به سمت چپ جابجا می‌کند. درمان موفقیت‌آمیز معمولاً هر دو اثر را در پی دارد.

فرانک ـ استارلینگ است. که در متون فیزیولوژی تشریح شده است. پس از حدود ۱۵ میلی‌متر جیوه، عملکرد قلبی به صورت کفه در می‌آید (ثابت می‌شود). پیش‌بارهای بیشتر از ۲۵-۲۰ میلی‌متر جیوه سبب احتقان ریوی می‌شوند. همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، در نارسایی قلبی، پیش بار معمولاً به خاطر افزایش حجم خون و تونوسیته وریدی افزایش می‌یابد از آنجایی که منحنی قلبی که درحال نارسایی است در سطح پایین‌تری قرار دارد، کفه در مقادیری بسیار پایین‌تر از کار ضربه‌ای یا برون‌ده ایجاد می‌شود. افزایش طول فیبر عضلانی یا فشار پرشدگی، تقاضای اکسیژن را در میوکارد

1- upregulation
2- Myocardial hypertrophy
3- Remodeling
4- Preload

افزایش می‌دهد، که در فصل ۱۲ توضیح داده شد. هدف محدودیت نمک در رژیم غذایی و درمان با داروهای مدر در نارسایی قلبی، کاهش فشار پرشدگی بالا است. داروهای متسع‌کننده وریدی (مانند نیتروگلیسیرین) نیز با توزیع مجدد خون از قفسه سینه به وریدهای محیطی، پیش‌بار را کاهش می‌دهند.

۲. **پس‌بار**[۱]: پس‌بار، مقاومتی است که قلب باید خون را در برابر آن پمپ کند و با مقاومت آئورتی و مقاومت عروق سیستمیک مشخص می‌شود. همانگونه که در شکل ۲-۱۳ اشاره شد، با کاهش برون‌ده قلبی در نارسایی مزمن، یک افزایش رفلکسی در مقاومت عروق سیستمیک ایجاد که بخشی از آن به علت افزایش خروجی سمپاتیک و کاتکولامین‌های در گردش و بخش دیگر به علت فعال‌شدن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین می‌باشد. اندوتلین که یک پپتید تنگ‌کننده عروقی قوی است نیز در این پدیده دخیل است. این مطلب، علت استفاده از داروهای کاهندهٔ تونوسیته شریانچه‌ها، در نارسایی قلبی می‌باشد.

۳. **قدرت انقباض**: بیوپسی‌های عضله قلب که از مبتلایان به نارسایی مزمن با برون‌ده پایین به دست آمده‌اند، کاهشی در قدرت انقباض ذاتی را نشان می‌دهند. با کاهش قدرت انقباض در این بیماران، سرعت کوتاه‌شدن عضله، سرعت تغییر فشار داخل بطنی (dP/dT) و برون‌ده ضربه‌ای حاصل نیز کاهش می‌یابند (شکل ۴-۱۳). با این حال، معمولاً قلب هنوز قادر است قدرت انقباضی خود را در پاسخ به داروهای اینوتروپیک تا حدودی افزایش دهد.

۴. **ضربان قلب**: ضربان قلب یک عامل تعیین‌کننده مهم برون‌ده قلبی است. با کاهش عملکرد ذاتی قلب در نارسایی و از بین‌رفتن حجم ضربه‌ای، اولین مکانیسم جبرانی که وارد عمل می‌شود تا برون‌ده قلبی را حفظ کند، افزایش ضربان قلب (با فعال شدن گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک توسط سیستم سمپاتیک) است.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی

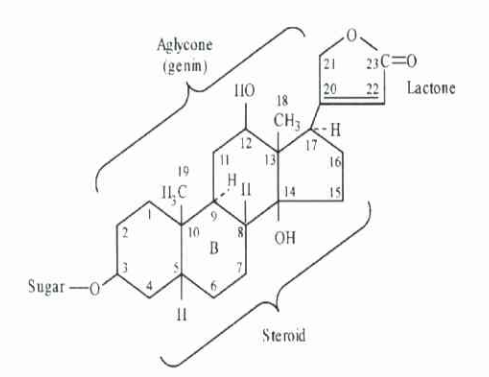
گرچه دیژیتالیس[۲] اولین داروی مورد استفاده در نارسایی قلبی نبوده و تنها دارو جهت نارسایی قلبی هم نمی‌باشد، ولی ما بحث خود را از این گروه آغاز می‌کنیم زیرا دیگر داروها با تفصیل بیشتر در سایر فصول آمده‌اند.

## دیژیتالیس

دیژیتالیس، نام جنس خانواده‌ای از گیاهان است که اکثر گلیکوزیدهای قلبی مفید (مانند دیگوکسین[۳]) را فراهم می‌نمایند. این گیاهان هزاران سال است شناخته شده‌اند اما تا سال ۱۷۸۵ که William Withering، پزشک و گیاه‌شناس انگلیسی مقاله‌ای در وصف آثار بالینی عصاره گیاه انگشتانه قرمز یا **Digitalis purpurea** (منبع عمده این عوامل) منتشر کرد، بدون برنامه مشخص و با موفقیت متغیری، به کار گرفته می‌شدند.

### شیمی

تمام گلیکوزیدهای قلبی یا کاردنولیدها[۴] (که **دیگوکسین** سر گروه آنهاست) متشکل از یک هسته استروئیدی هستند که در موقعیت ۱۷ به یک حلقه لاکتون و در کربن ۳ به چندین قند متصل شده است. از آنجا که این ترکیبات فاقد گروهی هستند که به آسانی یونیزه شود، محلولیت آن‌ها وابسته به pH نمی‌باشد. دیگوکسین از گیاه Digitalis Lanata، انگشتانه سفید، به دست می‌آید اما بسیاری از گیاهان رایج[۵] نیز حاوی گلیکوزیدهای قلبی با خواص مشابه هستند.




### فارماکوکینتیک

دیگوکسین تنها گلیکوزید قلبی است که در ایالات متحده استفاده می‌شود. از راه خوراکی ۸۰-۶۵ درصد جذب می‌شود. جذب دیگر گلیکوزیدها، از صفر تا ۱۰۰٪ متغیر است. تمام گلیکوزیدهای قلبی پس از حضور در خون، به طور گسترده در بافت‌ها از جمله سیستم عصبی مرکزی توزیع می‌شوند.

دیگوکسین در انسان به میزان کمی متابولیزه می‌شود و

---
1- Afterload
2- Digitalis
3- Digoxin
4- Cardenolides
5- Oleander, lily of the valley, milkweed

تقریباً دوسوم آن بدون تغییر توسط کلیه‌ها دفع می‌گردد. کلیرانس کلیوی آن متناسب با کلیرانس کراتینین است و نیمه عمر آن در بیمار با فعالیت کلیوی طبیعی، ۴۰-۳۶ ساعت است. معادلات و نوموگرام‌هایی برای تنظیم مقدار مصرفی دیگوکسین در مبتلایان به اختلال کلیوی موجود است.

## فارماکودینامیک

دیگوکسین اثرات قلبی عروقی مستقیم و غیر مستقیم متعددی دارد که نتایج درمانی و نیز عوارضی به همراه خواهند داشت. به علاوه، این دارو اثرات ناخواسته‌ای بر سیستم عصبی مرکزی و روده اعمال می‌کنند.

اگر چه که چندین ایزوفرم از آنزیم ATPase در سلول وجود داشته که حساسیت‌های گوناگونی به گلیکوزیدهای قلبی دارند اما تمام گلیکوزیدهای قلبی مفید در سطح مولکولی، $Na^+/K^+$ ATPase را مهار می‌کنند که ناقلی متصل به غشا بوده و اغلب پمپ سدیم خوانده می‌شود (شکل ۱-۱۳). مهار این ناقل با مقادیر مختلف دارو در تمام بافت‌های مطالعه شده، به طور گسترده‌ای گزارش شده است. احتمال دارد که این عمل مهاری مسئول اصلی اثر درمانی دارو (اینوتروپی مثبت) و نیز بخش اعظم عوارض آن باشد. دیگر اثرات دیژیتالیس در سطح مولکولی در قلب مطالعه شده است که در ادامه شرح داده می‌شوند. این حقیقت که گلیکوزیدهای قلبی، گیرنده‌ای روی پمپ سدیم دارند سبب شده تا بعضی پژوهشگران چنین که اظهار دارند که احتمال یک استروئید "شبه دیژیتالیس" درونزاد (که شاید اوابائین[1] یا مارینوبوفاژنین[2] باشد)، وجود داشته باشد. علاوه بر این عملکردهای بیشتری نیز برای پمپ Na-K-ATPase در نظر گرفته شده است که شامل آپوپتوز، رشد و تمایز سلولی، ایمنی، متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌باشد. شواهد غیرمستقیمی از اثرات دژیتالیس در کارآزمایی‌های بالینی اثرات حفاظتی آنتی‌بادی‌های دیگوکسین را در پره‌اکلامپسی نشان داده است.

### A. اثرات قلبی

۱. اثرات مکانیکی. گلیکوزیدهای قلبی با افزایش غلظت کلسیم آزاد در مجاورت پروتئین‌های انقباضی حین سیستول، انقباض سارکومرهای قلب را افزایش می‌دهند. افزایش غلظت کلسیم نتیجه یک فرآیند دو مرحله‌ای است. یکی افزایش غلظت **سدیم داخل سلولی** به علت مهار $Na^+/K^+$ ATPase و دیگری **کاهش نسبی خروج کلسیم** از سلول توسط مبادله کننده سدیم ـ کلسیم (NXC در شکل ۱-۱۳) که به علت افزایش سدیم داخل سلولی روی می‌دهد. کلسیم سیتوپلاسمی افزایش یافته، توسط SERCA در SR پنهان می‌شود تا بعداً آزاد گردد. مکانیسم‌های دیگری نیز پیشنهاد شده اما خوب حمایت نشده‌اند.

نتیجه خالص عمل یک گلیکوزید قلبی در غلظت‌های درمانی، افزایش بارز قدرت انقباض قلب می‌باشد (شکل ۵-۱۳ ردیف پایین، بخش‌های A و B). در میوکارد ایزوله، سرعت ایجاد کشش[3] و شل‌شدن هر دو افزایش می‌یابد اما تغییری در زمان حداکثر کشش ایجاد نمی‌شود یا تغییرات آن ناچیز است. این اثر هم در میوکارد سالم و هم نارسا رخ می‌دهد اما در حیوان کامل یا بیمار پاسخ‌ها با رفلکس‌های قلبی ـ عروقی و پاتوفیزیولوژی نارسایی قلبی تعدیل می‌شود.

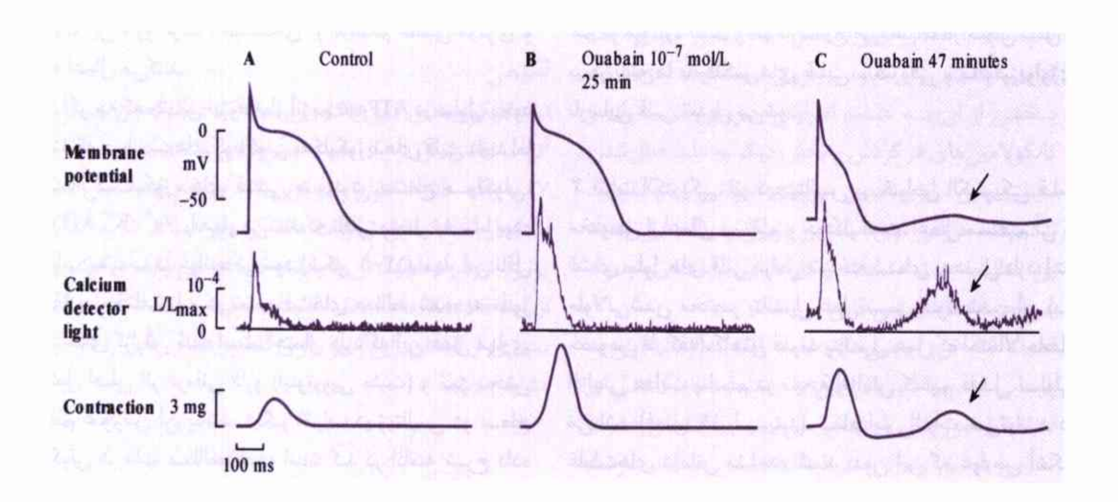
۲. اثرات الکتریکی. اثر دیجیتالیس بر خواص الکتریکی قلب مخلوطی از اعمال مستقیم و خودکار است. اعمال مستقیم آن بر غشای سلول‌های قلبی مراحل شناخته شده‌ای به دنبال دارد: ابتدا طولانی‌شدن مختصر پتانسیل عمل سپس کوتاه‌شدن آن (به خصوص فاز کفه)، کاهش قدرت پتانسیل عمل که احتمالاً حاصل افزایش هدایت پتاسیم در نتیجهٔ افزایش کلسیم داخل سلولی می‌باشد (فصل ۱۴ را ببینید). تمام این اثرات می‌توانند در غلظت‌های درمانی مشاهده شوند بدون این که عوارض آشکار رخ دهد (جدول ۲-۱۳).

در غلظت‌های بالاتر، پتانسیل استراحت غشا در نتیجه مهار پمپ سدیم و کاهش پتاسیم داخل سلولی کاهش می‌یابد (منفی‌تر می‌شود). با پیشرفت عوارض، به دنبال پتانسیل عمل‌های برانگیخته شده، پتانسیل‌های متعاقب دپلاریزه‌کننده نوسانی ظاهر می‌شوند (شکل ۵-۱۳، بخش C). پتانسیل‌های متعاقب (که دپلاریزاسیون‌های متعاقب تأخیری (DADs) نیز خوانده می‌شوند) با پرشدن بیش از حد ذخایر کلسیم داخل سلولی و نوساناتی در غلظت یون کلسیم آزاد داخل سلولی همراهند. زمانی که پتانسیل‌های متعاقب به آستانه می‌رسند، پتانسیل‌های عملی (دپلاریزاسیون‌های زودرس یا ضربان‌های نابجا) ایجاد می‌کنند که با پتانسیل‌های عمل طبیعی که جلوتر می‌روند جفت می‌شوند. اگر پتانسیل‌های متعاقب در سیستم هدایتی پورکنژ به طور منظم به این شیوه به آستانه برسند، ریتم دوقلو[4] در نوار قلب ثبت می‌شود (شکل ۶-۱۳). با ایجاد عوارض بیشتر، هر پتانسیل عملی که از پتانسیل عمل‌های متعاقب خود

1- Ouabain
2- Marinobufagenin
3- Tension
4- Bigeminy

جدول ۲-۱۳ اثرات دیگوکسین بر خواص الکتریکی بافت‌های قلبی

| بافت یا متغیر | اثرات در مقادیر درمانی | اثرات در مقادیر سمی |
|---|---|---|
| گره سینوسی | ضربان قلب ↓ | ضربان قلب ↓ |
| عضله دهلیزی | دوره تحریک‌ناپذیری ↓ | دوره تحریک‌ناپذیری ↓، آریتمی‌ها |
| گره دهلیزی ـ بطنی | سرعت هدایت ↓، دوره تحریک‌ناپذیری ↑ | دوره تحریک‌ناپذیری ↓، آریتمی‌ها |
| دستگاه پورکنژ، عضله بطنی | دوره تحریک‌پذیری اندکی ↓ | اکستراسیستول، تاکی‌کاردی، فیبریلاسیون |
| نوار قلب | فاصله PR ↑، فاصله QT ↓ | تاکی‌کاردی، فیبریلاسیون، ایست قلبی در دوزاژ بسیار بالا |

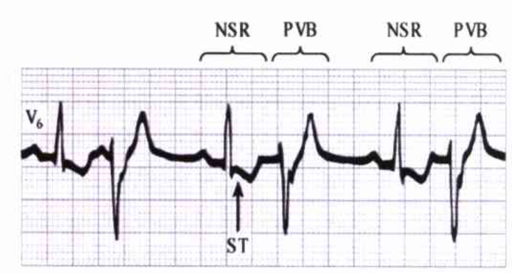



شکل ۵-۱۳. اثرات یک گلیکوزید قلبی (اوآبائین) بر بافت قلب ایزوله. ردیف بالا پتانسیل‌های عمل برانگیخته شده طی مدت کنترل بخش (A) که ابتدا فاز درمانی است (B) و سپس عوارض بروز می‌یابند بخش (C) را نشان می‌دهد. ردیف وسط نوری (L) که توسط پروتئین شناسایی‌کننده کلسیم، آکورین[1] گسیل می‌شود را (نسبت به حداکثر ممکن $L_{max}$) نشان می‌دهد که تقریباً متناسب با غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی است. ردیف پایین، کشش ایجاد شده توسط پتانسیل‌های عمل را ثبت می‌کند. در فاز اول، عمل اواباِئین (بخش B) کوتاه‌شدن اندک پتانسیل عمل و افزایش قابل ملاحظه غلظت کلسیم آزاد داخل سلولی و کشش (tension) انقباضی مشاهده می‌شود. فاز سمی (بخش C) با دپلاریزاسیون پتانسیل استراحت، کوتاه‌شدن قابل توجه پتانسیل عمل و ظهور دپلاریزاسیون نوسانی، افزایش کلسیم و انقباض (پیکان‌ها) همراه است.

برانگیخته شود، سبب ایجاد یک پتانسیل متعاقب فوق آستانه‌ای و یک تاکی‌کاردی پایدار خواهد شد. اگر این تاکی‌کاردی اجازه پیشرفت پیدا کند، ممکن است سبب فیبریلاسیون گردد که در مورد فیبریلاسیون بطنی، آریتمی ایجاد شده در صورت عدم تصحیح به سرعت کشنده خواهد بود.

اعمال خودکار گلیکوزیدها بر قلب هم سیستم پاراسمپاتیک و هم سمپاتیک را در بر می‌گیرد. در مقادیر کم، اثرات پاراسمپاتیک انتخابی قلب، غالبند. در حقیقت، این اثرات قابل انسداد با آتروپین، بخش قابل توجهی از اثرات الکتریکی زودرس دیژیتالیس را شامل می‌شوند (جدول ۲-۱۳). این اعمال حساس‌کردن بارورسپتورها، تحریک مرکزی واگ و تسهیل انتقال موسکارینی در سلول عضلانی قلب را در بر می‌گیرند. از آنجا که عصب‌دهی کولینرژیک در دهلیز قوی‌تر است، این اعمال عملکرد گره‌های دهلیزی و دهلیزی بطنی را بیش از عملکرد الیاف پورکنژ یا بطن‌ها متاثر می‌کنند. بعضی آثار مقلد کولین در درمان آریتمی‌های خاص مفیدند. در سطوح سمی دیژیتالیس، خروجی سمپاتیک افزایش می‌یابد. این اثر برای ایجاد سمیت پپتیک

1- Aequorin




شکل ۶-۱۳. الکتروکاردیوگرام Trigeminy القاء شده توسط دیژیتال را نشان می‌دهد. هر کمپلکس، ضربان‌های سینوسی متناوب با ریتم ثابت (NSR) را نشان می‌دهد، موج T معکوس و سگمان ST نزول کرده از خواص این الکتروکاردیوگرام است. کمپلکس‌های PVB، ضربات بطنی زودرس می‌باشند که تظاهرات الکتروکاردیوگرافیک دپلاریزاسیون‌های برانگیخته ناشی از پس‌پتانسیل‌های نوسان‌دار تأخیری است که در شکل ۵-۱۳ نشان داده شده است.

دیژیتالیس ضروری نیست اما میوکارد را حساس کرده و تمام اثرات سمی دارو را تشدید می‌کند.

شایع‌ترین تظاهرات قلبی سمیت دیژیتالیس عبارتند از: ریتم اتصالی[1] دهلیزی بطنی، دپلاریزاسیون‌های بطنی نابالغ، ریتم دوقلو و انسداد دهلیزی بطنی درجه دوم. با این وجود، ادعا می‌شود دیژیتالیس می‌تواند هرگونه آریتمی را ایجاد نماید.

**B. اثرات اعمال شده بر سایر اعضاء**

گلیکوزیدهای قلبی تمام بافت‌های تحریک‌پذیر از جمله عضله صاف و سیستم عصبی مرکزی را متأثر می‌کنند. دستگاه گوارش شایع‌ترین جایگاه خارج قلبی سمیت دیژیتالیس است. اثرات آن عبارتند از: بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ و اسهال. بخشی از این عوارض با اثر مستقیم دارو بر دستگاه گوارشی ایجاد می‌شود اما بخشی دیگر نیز نتیجه اعمال آن بر سیستم عصبی مرکزی است.

اثر دارو بر سیستم عصبی مرکزی، تحریک مرکز CTZ[2] و واگ می‌باشد. عدم درک موقعیت و توهم (به خصوص در افراد مسن) و اختلالات دید کمتر شایعند. اختلال دید ممکن است سبب اشکال در درک رنگ‌ها شود. ژنیکوماستی اثر نادری است که در مردانی که دیژیتالیس دریافت می‌کنند، گزارش شده است.

**C. تداخل با پتاسیم، کلسیم و منیزیوم**

پتاسیم و دیژیتالیس به دو شیوه با هم تداخل می‌کنند. اولاً، اتصال یکدیگر به $Na^+/K^+$ ATPase را مهار می‌کنند بنابراین هایپرکالمی اثر مهارکننده گلیکوزیدهای قلبی بر این آنزیم را کاهش می‌دهد در حالی که هیپوکالمی آن را تسهیل می‌نماید. ثانیاً هیپرکالمی خودکاری غیر طبیعی قلب را مهار می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). بنابراین افزایش متوسط $K^+$ خارج سلولی آثار دیجیتالیس به خصوص آثار سمی آن را کاهش می‌دهد.

یون کلسیم با تسریع تجمع بیش از حد ذخایر کلسیم داخل سلولی اعمال سمی گلیکوزیدها را تسهیل می‌کند. به نظر می‌رسد این عمل مسئول خودکاری غیرطبیعی ناشی دیژیتالیس باشد. بنابراین هیپرکالمی خطر آریتمی ناشی دیژیتالیس را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد اثرات یون منیزیم مخالف یون کلسیم باشد. این تداخلات بیانگر ضرورت ارزیابی دقیق الکترولیت‌های سرم در بیمارانی است که دچار آریتمی ناشی از دیژیتالیس شده‌اند.

## سایر داروهای اینوتروپیک مثبت مورد استفاده در نارسایی قلبی

تلاش‌های فراوانی جهت یافتن یک عامل با اثرات اینوتروپیک مثبت در حال انجام است زیرا گلیکوزیدها اندکس درمانی باریکی داشته و میزان مرگ‌ومیر را در نارسایی قلبی کاهش نمی‌دهند.

### بی‌پیریدین‌ها

میلرینون یک ترکیب بی‌پیریدینی است که ایزوآنزیم ۳ فسفودی‌استراز (PDE-3) را مهار می‌کند. این دارو به صورت خوراکی و تزریقی مؤثر است، اما تنها به شکل تزریقی قابل دسترس است. نیمه‌عمر حذفی این دارو ۶-۳ ساعت بوده و ۴۰-۱۰٪ آن از ادرار دفع می‌شود. مصرف اینامرینون به عنوان داروی نسل قبلی میلرینون دیگر کاربرد بالینی ندارد.

### فارماکودینامیک

بی‌پیریدین‌ها، با افزایش ورود کلسیم به سلول‌های قلبی طی پتانسیل عمل، قدرت انقباض میوکارد را افزایش می‌دهند. همچنین این داروها ممکن است با تحت تأثیر قراردادن شبکه سارکوپلاسمی جابه‌جایی‌های داخل سلولی کلسیم را تغییر دهند. بی‌پیریدین‌ها اثر متسع‌کننده عروقی با اهمیتی نیز دارند. مهار فسفودی استراز به افزایش cAMP و افزایش قدرت انقباض و اتساع عروقی می‌انجامد.

1- Junctional
2- Chemoreceptar trigger zone

عوارض اینامرینون شامل تهوع و استفراغ، آریتمی و ترومبوسیتوپنی می‌باشد. تغییر آنزیم‌های کبدی نیز در تعداد قابل‌توجهی از بیماران گزارش شده است. این دارو در بعضی کشورها کنار گذاشته شده است. به نظر می‌رسد احتمال ایجاد عوارض مغز استخوان و عوارض کبدی در استفاده از میلرینون نسبت به اینامرینون کمتر باشد اما میلرینون سبب بروز آریتمی می‌شود. اینامرینون و میلرینون در حال حاضر فقط به صورت داخل وریدی و تنها در نارسایی حاد قلبی یا تشدید نارسایی قلبی مزمن استفاده می‌شوند.

## محرک‌های گیرنده بتا آدرنرژیک

فارماکولوژی عمومی این عوامل در فصل ۹ آمده است. آگونیست انتخابی $\beta_1$ی که به طور گسترده‌تری در مبتلایان به نارسایی قلبی استفاده می‌شود، **دوبوتامین**[۱] است. این داروی تزریقی، سبب افزایش برون‌ده قلبی همراه با کاهش فشار پرشدگی بطن می‌شود. ایجاد بعضی انواع تاکی‌کاردی و افزایش مصرف اکسیژن توسط قلب نیز در استفاده از این دارو گزارش شده است. بنابراین، علاوه بر احتمال تاکی‌فیلاکسی (که با مصرف همه محرک‌های $\beta$ مشاهده می‌شود)، امکان ایجاد آنژین یا آریتمی در مبتلایان به بیماری عروقی کرونر نیز بالا می‌باشد. انفوزیون متناوب دوبوتامین ممکن است در بعضی از مبتلایان به نارسایی قلبی مزمن مفید باشد.

دوپامین نیز در نارسایی حاد قلبی استفاده شده است و در صورت نیاز به افزایش فشارخون احتمالاً به طور ویژه‌ای کمک‌کننده می‌باشد.

## داروهای دارای اثرات اینوتروپیک مثبت در حال بررسی

**ایزتاروکسیم**[۲]، یک مشتق استروئیدی است که با مهار $Na^+/K^+$ ATPase (همچون گلیکوزیدهای قلبی)، انقباض‌پذیری را افزایش می‌دهد ولی علاوه بر این، بسته‌بندی $Ca^{2+}$ توسط SR را نیز تسهیل می‌نماید. اثر اخیر این دارو احتمالاً مسؤول عوارض آریتمی‌زای کمتر این دارو نسبت به دیگوکسین می‌باشد.

**لووسیمندان**[۳] دارویی است که سیستم تروپونین را نسبت به کلسیم حساس می‌کند، همچنین به نظر می‌رسد علاوه بر خواص اینوتروپیک با مهار فسفودی‌استراز باعث متسع‌شدن عروق نیز گردد. بعضی کارآزمایی‌های بالینی مؤید آن است که این دارو احتمالاً در بیماران دچار نارسایی قلبی مفید است و مصرف دارو در بعضی از کشورها (ولی نه در ایالات متحده)، تأیید شده است. **اومکامتیومکاربیل** یک داروی‌تزریقی درحال بررسی است که میوزین قلبی را فعال نموده و سیستم سیستولی را بدون افزایش مصرف اکسیژن در قلب طولانی می‌کند. نشان داده شده که علائم نارسایی قلبی را در مدل حیوانی کاهش می‌دهد. این دارو در فاز II بالینی بوده که نشان داده شده که زمان سیستولیک و حجم ضربه‌ای را افزایش داده و ضربان قلب و حجم پایان دیاستولی و سیستولی را کاهش می‌دهد کارآزمایی بزرگتر در بیماران مبتلا به نارسایی حاد قلبی امیدوارکننده نبوده است اما کارآزمایی دیگر در نارسایی مزمن در حال بررسی است.

## داروهای فاقد اثرات اینوتروپیک مثبتی که در نارسایی قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرند

این عوامل، درمان‌های خط اول نارسایی قلبی مزمن هستند. داروهایی که اغلب به کار گرفته می‌شوند عبارتند از: مدرها، مهارکننده‌های ACE، آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین و مسدودکننده‌های $\beta$ (جدول ۱-۱۳) در نارسایی حاد، داروهای مدر و متسع‌کننده‌های عروقی نقش‌های مهمی ایفا می‌کنند.

## داروهای مدر

دیورتیک‌ها، به ویژه فروسماید داروهای خط اول در درمان نارسایی قلبی می‌باشند که با جزئیات در فصل ۱۵، مورد بحث قرار گرفته‌اند. این داروها هیچ اثر مستقیمی بر انقباضات قلبی ندارند. مکانیسم عمل اصلی آنها در نارسایی قلبی، کاهش فشار وریدی و پیش بار بطنی است. این عمل سبب کاهش احتباس آب و نمک و نهایتاً کاهش ادم و علائم آن می‌شوند. کاهش اندازه قلب (که منجر به بهبود کارآیی قلب می‌شود)، از اهمیت بسزایی در نارسایی سیستولی برخوردار است. اسپیرنولاکتون[۴] و اپلرنون[۵]، مدرهای آنتاگونیست آلدوسترون (فصل ۱۵ را ببینید) هستند که با کاهش ناتوانی و مرگ و میر در مبتلایان به نارسایی شدید قلبی که مهارکننده‌های ACE و دیگر درمان‌های استاندارد را دریافت می‌کنند، سود فزاینده‌ای دارند. یک مکانیسم احتمالی

1- Dobutamine
2- Istaroxime
3- Levosimendan
4- Spironolactone
5- Eplerenone

(که شواهد آن روز به روز در حال افزایش است) این است که آلدوسترون ممکن است علاوه بر اثرات کلیوی خود باعث بروز فیبروز میوکارد و عروق و اختلال عملکرد بارورسپتورها شود.

## مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین و داروهای مرتبط با آنها

مهارکننده‌های ACE مانند **کاپتوپریل**[1] در فصل ۱۱ معرفی شده و در فصل ۱۷ نیز مجدداً مورد بحث قرار گرفته‌اند. این داروها مقاومت محیطی را کاهش داده و بنابراین پس‌بار را کم می‌کنند، همچنین احتباس نمک و آب را نیز (با کاهش ترشح آلدوسترون) کاهش داده و بدین طریق پیش‌بار را کم می‌کنند. کاهش سطوح آنژیوتانسین بافتی، فعالیت سمپاتیک را نیز احتمالاً از طریق کاهش اثرات پیش سیناپسی آنژیوتانسین بر رهاشدن نوراپی‌نفرین، کم می‌کند. در نهایت این داروها تغییربافتی[2] طولانی‌مدت قلب و عروق را کاهش می‌دهند. این اثر ممکن است مسئول کاهش مشاهده شده در مرگ و میر و ناتوانی باشد (فارماکولوژی بالینی را نیز ببینید).

به نظر می‌رسد، مسدودکننده‌های گیرنده $AT_1$ آنژیوتانسین مانند **لوزارتان**[3] (فصول ۱۱ و ۱۷ را ببینید)، اثرات سودمند مشابه اما محدودتری داشته باشند. مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین باید در بیمارانی در نظر گرفته شوند که به دلیل سرفه‌های مداوم نسبت به مهارکننده‌های ACE تحمل ندارند. در بعضی کارآزمایی‌ها، کاندسارتان[4] زمانی مفید بوده که به یک مهارکننده ACE اضافه شده است.

**آلسیکیرن**[5]، یک داروی مهارکننده رنین است که اخیراً جهت تجویز در فشارخون بالا، مورد تأیید قرار گرفته است و هم اکنون در حال گذراندن مراحل تحقیقاتی جهت مصرف در نارسایی قلبی می‌باشد. نتایج اولیه مؤید تأثیری شبیه به داروهای مهارکننده ACE می‌باشد.

## متسع‌کننده‌های عروقی

متسع‌کننده‌های عروقی در نارسایی حاد قلبی مؤثرند زیرا سبب کاهش پیش‌بار (ازطریق اتساع وریدی)، کاهش پس‌بار (از طریق اتساع شریانچه‌ها) یا هردو می‌شوند. بعضی شواهد اظهار می‌کنند که استفاده طولانی‌مدت از هیدرالازین و ایزوسورباید دی‌نیترات می‌تواند باعث تأخیر در بازسازی آسیب‌رسان قلبی شوند.

فرم صناعی **پپتید مغزی دفع‌کننده سدیم**[6] **(BNP)** (که یک پپتید درون زاد است) جهت استفاده در نارسایی حاد قلبی تأیید شده است این دارو **نزیریتید**[7] نام گرفته است. این محصول نوترکیب، cGMP را در سلول‌های عضله صاف افزایش داده و تونوسیته وریدها و شریانچه‌ها را به‌صورت تجربی کاهش می‌دهد. این پپتید نیمه‌عمر کوتاهی درحدود ۱۸ دقیقه دارد و ابتدا به‌صورت داخل‌وریدی یکجا تزریق‌شده و سپس با انفوزیون پیوسته ادامه می‌یابد. افت فشارخون شدید شایع‌ترین عارضه جانبی آن است. گزارش‌های موجود از بروز آسیب کلیوی قابل توجه و مرگ در مصرف‌کنندگان این دارو، سبب شده است تا هشدار بیشتری در مورد آن داده شود. بنابراین این دارو باید با احتیاط فراوان مصرف شود. نگرش جدید در مدیریت سیستم پپتید ناتریورتیکی مهار آنزیمی اندوپپتیداز خنثی، نپریلیسین، مسئول دگرداسیون BNP و پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) است. یک مهارکننده ARB و نپریلیسین (سوکابیتریل LCZ696) کارآیی زیادی در کارآزمایی فاز ۲ در نارسایی قلبی و پرفشاری خون دارد.

غلظت پلاسمایی BNP **درونزاد**، در اغلب بیماران مبتلا به نارسایی قلبی افزایش می‌یابد که با میزان شدت بیماری رابطه دارد. سنجش BNP در بعضی مراکز، ابزاری مفید جهت تشخیص و یا پیش‌بینی اختلال، می‌باشد.

پپتیدهای مشابهی چون پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)[8] و اورودیلاتین[9]، پپتیدهای مشابهی هستند که در کلیه ساخته می‌شوند. **کارپریتید**[10] و **اولاریتید**[11]، به ترتیب آنالوگ‌های صناعی تحقیقاتی این پپتیدها هستند که در کارآزمایی‌های بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرند (فصل ۱۵ را ببینید). نشان داده شده است که **بوسنتان**[12] و **تزوسنتان**[13]، یک مهارکننده رقابتی اندوتلین که خوراکی است (فصل ۱۷ را ببینید) نیز تا حدودی در مدل‌های حیوانی نارسایی قلبی مفید است، اما نتایج به دست آمده از کارآزمایی‌های انسانی ناامیدکننده بوده‌اند. بوزنتان جهت استفاده در درمان فشارخون بالای ریوی تایید شده است که همچنین اثرات تراتوژنی و سمیت کبدی قابل‌توجهی دارد.

چندین عامل درمانی جدید از طریق تثبیت کانال‌های RgR و کاهش نشت کانال‌های $Ca^{2+}$ از شبکه سارکوپلاسمیک عمل می‌کنند اما نام آنها در حال حاضر تنها از طریق کدهای عددی

1- Captopril
2- Remodeling
3- Losartan
4- Candesartan
5- Aliskiren
6- Brain natriuretic peptide
7- Nesirtide
8- atrial natriuretic peptide
9- Urodilatin
10- Carperitide
11- Ularitide
12- Bosentan
13- tezosentan

(برای مثال *S44121* و *JTV519*) مشخص می‌شوند. این اثر در صورتی که کاهش فشار دیاستولیک را سبب شود می‌تواند در نارسایی دیاستولی با حفظ فراکشن تخلیه قلبی مؤثر واقع شود.

## مسدودکننده‌های گیرنده بتا- آدرنرژیک

اکثر مبتلایان به نارسایی قلبی مزمن، با وجود توانایی این داروها در عدم جبران حاد[1] عملکرد قلبی، (فصل ۱۰ را ببینید)، به خوبی به مسدودکننده‌های بتای خاصی پاسخ می‌دهند. مطالعات انجام شده بر روی بیسوپرولول[2]، کارودیلول[3] و متوپرولول[4] و نبی ولول[5] نشان دادند که این داروها مرگ و میر را در مبتلایان به نارسایی قلبی شدید پایدار کاهش می‌دهند اما این اثر با بوسیندولول[6] (یکی دیگر از مسدودکننده‌های $\beta$) مشاهده نشده است. هنوز درک کاملی از اثر سودمند انسداد گیرنده‌های $\beta$ وجود ندارد ولی مکانیسم‌های پیشنهادی عبارتند از: کاهش عوارض جانبی غلظت‌های بالای کاتکولامین‌ها (از جمله آپوپتوز)، تنظیم افزایشی گیرنده‌های $\beta$ کاهش ضربان قلب و کاهش بازسازی از طریق مهار فعالیت میتوژنی کاتکولامین‌ها.

### ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی

راهنمای کنترل نارسایی مزمن قلب کالج قلب آمریکا/ انجمن قلب آمریکا، مراحل پیشرفت نارسایی قلبی را بصورت چهار مرحله متمایز طبقه‌بندی نموده است (جدول ۳-۱۳). بیماران مرحله A که در خطر بالای ابتلا به سایر بیماری‌ها هستند ولی علایم و نشانه‌ای ناشی از نارسایی قلب ندارند. بیماران مرحله B که شواهدی از بیماری‌های ساختاری قلب ولی علامتی از نارسایی قلبی نشان نمی‌دهند. بیماران مرحله C، دچار بیماری ساختاری قلب هستند و علایمی نیز از نارسایی قلبی نشان می‌دهند که به درمان‌های رایج پاسخ می‌دهد. مرحله D، بیمارانی هستند که نسبت به درمان‌های رایج، پاسخی نشان نمی‌دهند و نیازمند اقدامات بیشتری (درمان Resynchronization، پیوند قلب) می‌باشند.

در مرحله C، میزان وخامت نارسایی قلبی، اغلب با کمک معیاری که از سوی انجمن قلب نیویورک طراحی شده است، تعیین می‌گردد. در کلاس I این مرحله از نارسایی قلبی، فرد در انجام فعالیت‌های معمول روزانه مشکلی ندارد ولی حین فعالیت بیش از معمول، دچار علایم می‌شود. کلاس II با بروز محدودیت‌های خفیفی در فعالیت‌های روزانه فرد همراه است که طی آن فرد پس از فعالیت‌های فیزیکی معمول دچار خستگی و تپش قلب می‌شود. بیماران کلاس III در حال استراحت هیچ علامتی ندارند ولی حتی با انجام فعالیت‌هایی کمتر از معمول نیز دچار خستگی، تنگی نفس و تاکی‌کاردی می‌شوند. در کلاس IV، بیمار حتی حین استراحت نیز دچار علایم نارسایی قلبی می‌باشد.

## کنترل نارسایی قلبی مزمن

مراحل عمده کنترل مبتلایان به نارسایی قلبی مزمن در جدول ۳-۱۳ و ۴-۱۳ آمده است. راهنمای ACC/AHA، پیشنهاد می‌کند که درمان بیماران در معرض خطر بالا (مراحل A و B)، باید بر کنترل فشارخون، هیپرلیپیدمی و دیابت (در صورت وجود)، متمرکز شود. در صورت ظهور علایم و نشانه‌ها، بیمار وارد مرحله C شده است و درمان نارسایی قلبی باید آغاز گردد.

## کاهش سدیم

کاهش سدیم از طریق محدودیت نمک رژیم غذایی یا یک داروی مدر گام اصلی در کنترل نارسایی قلبی علامت‌دار می‌باشد (به خصوص اگر ادم وجود داشته باشد). در موارد خفیف نارسایی قلبی از دیورتیک‌های تیازیدی استفاده می‌شود که بعدها در صورت نیاز با دیورتیک‌های لوپ همچون فوروسماید، جایگزین می‌گردد. از دست‌دادن سدیم سبب از دست‌رفتن ثانویه پتاسیم می‌شود که به خصوص اگر بیمار قرار باشد دیژیتالیس دریافت کند، بسیار خطرناک خواهد بود. هایپوکالمی می‌تواند توسط مکمل پتاسیم یا با اضافه‌کردن یک مهارکننده ACE یا یک مدر نگهدارنده پتاسیم مانند اسپیرنولاکتون، درمان شود. اسپیرنولاکتون یا اپلرنون، احتمالاً باید در تمام مبتلایان به نارسایی قلبی متوسط تا شدید لحاظ شوند زیرا به نظر می‌رسد هم ناتوانی و هم مرگ و میر را کاهش دهند.

## مهارکننده‌های ACE و مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین

در مبتلایان به اختلال عملکرد بطن چپ اما فاقد ادم، ابتدا باید از یک مهارکننده ACE استفاده شود. مطالعات گستردهٔ متعددی به

1- Decompensation
2- Bisoprolol
3- Carvedilol
4- Metoprolol
5- Nebivolol
6- Bocindolol

جدول ۳-۱۳ مراحل درمان نارسایی قلبی مزمن

| مرحله[۱] ACC/AHA | طبقه‌بندی[۲] NYHA | توضیح | مدیریت |
|---|---|---|---|
| A | پیش‌نارسایی | هیچ گونه علائمی نداشته اما فاکتورهای خطر حضور دارد[۳] | درمان چاقی، فشارخون بالا، دیابت، هایپرلیپیدمی و ... |
| B | I | با فعالیت شدید علایم مشاهده می‌شود | مدر، مسدودکننده گیرنده β مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین/مسدودکننده‌ای گیرنده آنژیوتانسین (ACEI/ARB) |
| C | II/III | علایم با فعالیت مشخص (کلاس II) و فعالیت کم (کلاس III) بروز می‌کند | مصرف آنتاگونیست‌های آلدسترون، دیگوکسین، CRT، هیدرالازین/ نیترات[۴] |
| D | IV | علائم شدید در استراحت | کاشت، LVAD |

۱. دانشکده کاردیولوژی آمریکا/ طبقه‌بندی انجمن قلب آمریکا
۲. طبقه انجمن قلب نیویورک
۳. فاکتورهای خطر (ریسک‌فاکتورها) شامل فشارخون، انفارکتوس میوکارد، دیابت.
۴. برای جمعیت‌های خاص برای مثال آفریقائی ـ آمریکایی
CRT: Cardiac resynchronization thrapy.؛ مسدودکننده گیرنده آنژیوتانسین= ARB؛ مهارکننده مبدل آنژیوتانسین: ACEI؛
LVAD: Left Ventricular assist device

وضوح نشان می‌دهد که مهارکننده‌های ACE هم بر دارونما و هم بر متسع‌کننده‌های عروقی برتری دارند و باید همراه با داروهای مدر به عنوان خط اول درمان نارسایی مزمن مد نظر قرار گیرند. با این وجود، مهارکننده‌های ACE نمی‌توانند در بیمارانی که قبلاً دیگوکسین مصرف می‌کردند جایگزین شوند، زیرا بیمارانی که گلیکوزیدهای قلبی خود را قطع کرده‌اند طی درمان با یک مهارکننده ACE، متضرر می‌شوند.

مهارکننده‌های ACE (مانند **انالاپریل**[۱])، با کاهش پیش بار و پس بار در بیماران فاقد علامت، پیشرفت اتساع بطنی را کند کرده و بنابراین شروع علائم نارسایی قلبی را به تأخیر می‌اندازند. در نتیجه، مهارکننده‌های ACE در تمام بیماران مبتلا، اعم از کسانی که فاقد علامتند یا کسانی که نارسایی مزمن شدید دارند سودمند می‌باشند. به نظر می‌رسد این اثر مفید در این گروه عمومی بوده و تمام مهارکننده‌های ACE مؤثر باشند.

مسدودکننده‌های گیرنده $AT_1$ آنژیوتانسین II (ARBها مانند **لوزارتان**) اثرات همودینامیک سودمندی شبیه مهارکننده‌های ACE ایجاد می‌کنند. با این وجود، کارآزمایی‌های بالینی وسیع اظهار می‌کنند که مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین در بیمارانی که نمی‌توانند مهارکننده‌های ACE را تحمل کنند (معمولاً به علت ایجاد سرفه) بهترین گزینه برای مصرف می‌باشد.

## متسع‌کننده‌های عروقی

داروهای متسع‌کننده عروقی، می‌توانند به متسع‌کننده‌های انتخابی شریانچه‌ها، متسع‌کننده‌های وریدی و داروهای با اثرات متسع‌کننده عروقی غیرانتخابی تقسیم شوند. انتخاب دارو به علائم و نشانه‌های بیمار و معیارهای همودینامیک بستگی دارد. بنابراین در بیماران واجد فشار پرشدگی بالا که در آن‌ها علامت اصلی تنگی نفس است، متسع‌کننده‌های وریدی چون **نیترات‌های** طولانی اثر در کاهش فشار پرشدگی و علائم احتقان ریوی بسیار کمک‌کننده خواهند بود. در بیمارانی که علامت اصلی، خستگی ناشی از کاهش برون‌ده بطن چپ است، یک متسع‌کننده شریانچه‌ای مانند **هیدرالازین** می‌تواند در کاهش برون‌ده قلبی رو به جلو، کمک‌کننده باشد. در اکثر مبتلایان به نارسایی مزمن شدید که به دیگر درمان‌ها پاسخ ضعیف می‌دهند، مشکل معمولاً هم بالارفتن فشار پرشدگی است و هم کاهش برون‌ده قلبی. در این شرایط نیز اتساع شریانچه‌ها و وریدها مورد نیاز است. در یک کارآزمایی که بر روی بیماران آفریقایی ـ آمریکایی که مهارکننده‌های ACE دریافت می‌کردند انجام شده است، اضافه‌کردن هیدرالازین و ایزوسوربید دی‌نیترات مرگ و میر را کاهش داده است. نتیجه آن که در حال حاضر ترکیب ثابتی از این دارو به صورت ایزوسوربابد دی‌نیترات/

1- enalapril

جدول ۴-۱۳ تفاوت بین نارسایی قلبی سیستولیک و دیاستولیک

| متغیرها و درمان | نارسایی قلبی سیستولیک | نارسایی قلبی دیاستولیک |
|---|---|---|
| برون‌ده قلبی | کاهش می‌یابد | کاهش می‌یابد |
| فراکشن تخلیه | کاهش می‌یابد | طبیعی |
| دیورتیک | کاهش علائم، درصورت وجود ادم درمان خط اول است | با احتیاط مصرف شود.[1] |
| ACEIs | کاهش مرگ‌ومیر در نارسایی قلبی مزمن | ممکن است به کاهش هایپرتروفی بطن چپ کمک کند |
| ARBs | کاهش مرگ‌ومیر در نارسایی قلبی مزمن | ممکن است سودمند باشد |
| مهارکننده‌های آلدسترون | کاهش مرگ‌ومیر در نارسایی قلبی مزمن | ممکن است، به ویژه در کارآزمایی‌های بالینی، سودمند باشد |
| بتا بلوکر[2]ها | کاهش مرگ‌ومیر در نارسایی قلبی مزمن | سودمند در کاهش ضربان قلب و فشارخون |
| مسدودکننده‌های کانال کلسیم | سودمندی ندارند یا بسیار کم است[3] | سودمند در کاهش ضربان قلب و فشارخون |
| دیگوکسین | ممکن است علائم را کاهش دهند | نقشی ندارند یا نقش آن بسیار کم است |
| نیترات‌ها | ممکن است در نارسایی حاد قلبی مؤثر باشد[4] | با احتیاط مصرف شود |
| مهارکننده‌های PDE | ممکن است در نارسایی‌های حاد مفید باشد | نتایج مطالعات بسیار کمی در نارسایی حاد قلبی مثبت نشان داده شده است |
| اینوتروپ‌های مثبت | کاهش علائم و زمان بستری شدن | توصیه نمی‌شود |

۱. از افزایش فشار پرشدگی پرهیز شود.
۲. محدود به بتا بلوکرهای خاصی است (متن را ببینید).
۳. سودمند، ممکن است به واسطه کاهش فشارخون باشد.
۴. درصورت ترکیب با هیدرالازین در بیماران خاص مفید به ویژه افراد با نژاد آفریقایی ـ آمریکایی
ACEI= مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین؛ ARB= مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین؛ PDE= فسفودی‌استراز

هیدرالازین (BiDil) در دسترس می‌باشد که تنها جهت تجویز در نژاد آفریقایی ـ آمریکایی، مورد تأیید قرار گرفته است.

## مسدودکننده‌های بتا و مسدودکننده‌های کانال یونی

کارآزمایی‌های انجام شده با مسدودکننده‌های $\beta$ در مبتلایان به نارسایی قلبی برپایه این فرضیه است که تاکی‌کاردی شدید و عوارض جانبی سطوح بالای کاتکولامین‌ها بر قلب، سبب سیر نزولی در مبتلایان به نارسایی قلبی می‌شود. نتایج حاصل از آن‌ها واضحاً بیان می‌دارند که چنین درمانی اگر بسیار محتاطانه در دوزهای پایین آغاز شود مفید است زیرا مسدودکردن اثرات حمایتی کاتکولامین‌ها به صورت حاد می‌تواند نارسایی قلبی را بدتر کند. چند ماه درمان ممکن است، نیاز باشد تا بهبودی مشاهده شود. این بهبودی معمولاً شامل افزایش اندک کسر تخلیه، کندترشدن ضربان قلب و کاهش علائم می‌باشد. همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، نشان داده شده است **بیسوپرولول**، **کارودیلول**، **متوپرولول** و **نبی‌ولول**، مرگ و میر را کاهش می‌دهند.

بالعکس، داروهای مسدودکننده کلسیم به نظر می‌رسد هیچ نقشی در درمان مبتلایان به نارسایی قلبی نداشته باشند. اثرات سرکوب‌کنندگی آن‌ها بر قلب می‌تواند نارسایی قلبی را بدتر کند. از سوی دیگر کاهش ضربان قلب با ایوابرادین (مسدود کننده $I_f$، فصل ۱۲ را ببینید) به نظر بسیار سودمند می‌باشد.

## دیژیتالیس

**دیگوکسین** در مبتلایان به نارسایی قلبی و فیبریلاسیون دهلیزی اندیکاسیون مصرف دارد. این دارو معمولاً تنها در صورتی تجویز می‌شود که مدرها و مهارکننده‌های ACE نتوانند علائم را کنترل کنند. دیژیتالیس تنها در حدود ۵۰٪ بیماران با ریتم سینوسی طبیعی (معمولاً بیمارانی که اختلال عملکرد

سیستولی در آنها اثبات شده است) سبب رفع نارسایی قلبی می‌شود. در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی، نتایج بهتری حاصل می‌شود. اگر تصمیم گرفته شود که از یک گلیکوزید قلبی استفاده شود، دیگوکسین دارویی است که در اغلب موارد انتخاب می‌شود (و تنها دارویی است که در ایالات متحده موجود است). اگر علائم خفیف باشد بارگذاری (دیژیتالیزاسیون) آهسته با ۰/۲۵–۰/۱۲۵ میلی‌گرم دارو در روز، بی‌خطرتر بوده و به اندازه روش سریع مؤثر است (۰/۷۵–۰/۵ میلی‌گرم هر ۸ ساعت برای ۳ دوز و سپس ۰/۲۵–۰/۱۲۵ میلی‌گرم در روز).

تعیین سطح بهینه اثر دیژیتالیس ممکن است مشکل باشد. متأسفانه، اثرات سمی ممکن است قبل از رسیدن به نقطه هدف درمانی بروز کنند. اندازه‌گیری سطوح دیگوکسین پلاسما در بیمارانی که به نظر می‌رسد به طور نامعمولی مقاوم یا حساس هستند مفید است. مقدار ۱ نانوگرم در میلی‌لیتر یا کمتر مناسب می‌باشد.

از آنجا که دیژیتالیس یک اثر اینوتروپیک مثبت متوسط اما دائمی دارد، می‌تواند از نظر تئوری تمام علائم و نشانه‌های نارسایی قلبی را برطرف کند. اگر چه این دارو اثر خالصی بر مرگ و میر ندارد، نرخ بستری و مرگ ناشی از نارسایی قلبی پیشرونده را به ازای افزایش مرگ ناگهانی، کم می‌کند. این مطلب مهم باید تذکر داده شود که نرخ مرگ و میر در بیماران با غلظت‌های سرمی دیگوکسین کمتر از ۰/۹ نانوگرم در میلی‌لیتر کاهش و در بیماران با سطوح دیگوکسین بالاتر از ۱/۵ نانوگرم در میلی‌لیتر افزایش می‌یابد.

## دیگر کاربرد بالینی دیژیتالیس

دیژیتالیس، به علت اثرات مقلد پاراسمپاتیکی خود که برای قلب انتخابی است، در کنترل آریتمی دهلیزی مفید است. در فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی، اثر سرکوب‌کنندگی این دارو بر هدایت دهلیزی ـ بطنی در کنترل ضربان بطنی بسیار شدید کمک می‌کند. دیژیتالیس در کنترل تاکی‌کاردی حمله‌ای دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی نیز استفاده شده است اما در حال حاضر، مسدودکننده‌های کانال کلسیم و آدنوزین در این موارد ترجیح داده می‌شوند. دیگوکسین در مبتلایان به سندرم ولف ـ پارکینسون ـ وایت (Wolff-parkinson-white) و فیبریلاسیون دهلیزی واضحاً ممنوعیت دارد (فصل ۱۴ را ببینید).

### سمیت

دیگوکسین، با وجود مزایای محدود و خطرات شناخته شده، هنوز به طور گسترده استفاده می‌شود و عوارض آن شایع است. در درمان عوارضی که به صورت تغییرات بینایی یا اختلالات گوارشی تظاهر می‌یابند، معمولاً به چیزی بیش از کاهش مقدار دارو نیاز نیست. اگر آریتمی قلبی موجود باشد و بتوان آن را مشخصاً به دیژیتالیس نسبت داد، ممکن است درمان جدی‌تری نیاز باشد. سطوح دیژیتالیس و پتاسیم سرم و نوار قلب باید همواره حین درمان سمیت قابل توجه دیژیتالیس کنترل شود. اگر وضعیت الکترولیت‌ها غیر طبیعی باشد باید تصحیح گردد. (مطالب قبلی را ببینید).

آریتمی‌های ناشی از دیگوکسین اغلب با کاردیوورسیون[1] بدتر می‌شوند این درمان فقط باید در فیبریلاسیون بطنی ناشی از دیژیتالیس استفاده شود.

در مسمومیت شدید با دیژیتالیس، پتاسیم سرم در زمان تشخیص، بالا خواهد بود (به خاطر از دست‌رفتن پتاسیم از بخش داخل سلولی ماهیچه اسکلتی و دیگر بافت‌ها). به علاوه، خودکاری قلب، معمولاً سرکوب شده است و عوامل ضد آریتمی تجویز شده در این شرایط ممکن است به ایست قلبی بیانجامند. چنین بیمارانی به بهترین وجه با قراردادن فوری کاتتر ضربان‌ساز (Pacemaker) قلبی موقت و تجویز آنتی‌بادی‌های ضد دیژیتالیس[2] درمان می‌شوند. این آنتی‌بادی‌ها، دیگوکسین و نیز گلیکوزیدهای قلبی بسیاری از گیاهان دیگر را تشخیص می‌دهند. این آنتی‌بادی‌ها در رفع مسمومیت شدید با اغلب گلیکوزیدها بسیار سودمندند. همان‌گونه پیش از این اشاره شد این داروها در اکلامپسی و پره‌اکلامپسی مؤثر است.

## درمان همزمان‌سازی مجدد قلب[3] و درمان تعدیل‌گرهای انقباض پذیری قلبی

بیماران واجد ریتم سینوسی طبیعی و QRS پهن (مثلاً بیشتر از ۱۲۰ms)، تا حدودی اختلال همزمانی در انقباض بطن راست و چپ دارند. همزمانی ضعیف انقباض بطن چپ به از بین‌رفتن برون‌ده قلبی می‌انجامد. نشان داده شده است که **همزمان‌سازی** مجدد، همراه با ایجاد ضربان در بطن چپ یا هر دو بطن، مرگ و میر در مبتلایان به نارسایی قلبی مزمن که درمان طبی بهینه دریافت می‌دارند را، کاهش می‌دهد. کاربرد همیشگی ابزارهای الکتریکی در طول افت QRS در الکتروکاردیوگرام سبب افزایش انقباض‌پذیری می‌شود که احتمالاً با افزایش رهاسازی Ca در

1- Cardioversion
2- Digoxin immune fab
3- Cardiac Resynchronization Therapy

قلب همراه است. کارآزمایی‌های بالینی اولیه جهت بررسی تعدیل‌گرهای انقباض قلبی در حال انجام و بررسی است.

## درمان نارسایی دیاستولیک قلبی

اغلب کارآزمایی‌های بالینی در بیمارانی انجام شده‌اند که اختلال عملکرد سیستولیک داشته‌اند لذا شواهدی که مبنی بر تقدم و تأخیر داروها وجود دارد مربوط به موارد نارسایی قلبی است که کسر جهشی در آنها حفظ شده است. اغلب مؤلفان از کاربرد گروه‌های دارویی مذکور حمایت می‌کنند. مطالعاتی در سال ۲۰۰۹ (SENIORs) پیشنهاد می‌کنند که نبی‌ولول هم در نارسایی‌های سیستولیک و هم دیاستولیک کاربرد دارند. کنترل فشارخون بالا، اهمیت ویژه‌ای دارد و همزمان‌سازی مجدد باید در صورت وجود بیماری عروق کرونر، مدنظر قرار گیرد. تاکیکاردی زمان پر شدن را محدود می‌کند لذا حداقل از دیدگاه نظری داروهای برادیکاردکننده فواید ویژه‌ای دارند.

## درمان نارسایی قلبی حاد

نارسایی قلبی حاد در مبتلایان به نارسایی مزمن به طور شایعی رخ می‌دهد. این حملات معمولاً با افزایش فعالیت، هیجان، افزایش نمک در رژیم غذایی، عدم پذیرش درمان طبی یا افزایش تقاضای متابولیک به علت تب، آنمی و غیره همراهند. یک علت بسیار شایع و مهم نارسایی حاد ـ با یا بدون نارسایی مزمن ـ انفارکتوس حاد میوکارد است.

اندازه‌گیری فشار شریانی، برون‌ده قلبی، شاخص کار ضربه‌ای و فشار گوه‌ای مویرگ ریوی به خصوص در مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد و نارسایی حاد میوکارد مفید است.

درمان داخل وریدی یک قانون در کنترل نارسایی قلبی حاد می‌باشد. از میان دیورتیک‌ها، به‌کارگیری **فوروسماید** از سایرین شایع‌تر می‌باشد. **دوپامین** و **دوبوتامین** داروهایی با اثرات اینوتروپیک مثبت می‌باشند که دارای شروع اثری سریع و طول اثر کوتاه می‌باشند و جهت بیماران دچار کاهش شدید فشارخون، مفید می‌باشند. **لووسیمندان**[1]، جهت مصرف در نارسایی حاد، در اروپا مورد تأیید قرار گرفته است که از دوبوتامین هیچ کم ندارد. از جمله داروهای متسع‌کننده عروقی که در بیماران دچار عدم جبران حاد مصرف می‌شود، می‌توان به **نیتروپروساید**، **نیتروگلیسرین** و **نزیریتید** اشاره نمود. کاهش پس‌بار، اغلب با بهبود کسر تخلیه همراه بوده است ولی مدرکی در بهبود شانس زندگی توسط این دارو وجود ندارد. تعداد اندکی از مبتلایان به نارسایی قلبی حاد، هایپوناترمی دارند که تصور می‌شود به علت افزایش فعالیت وازوپرسین باشد. یک آنتاگونیست گیرنده $V_{1a}$ و $V_2$ به نام **کونیواپتان**[2] جهت درمان تزریقی هایپوناترمی با حجم طبیعی[3] تایید شده است. کارآزمایی‌های بالینی متعددی اظهار داشته‌اند که این دارو و آنتاگونیست‌های $V_2$ مربوطه (**تولواپتان**[4]) ممکن است در بعضی مبتلایان به نارسایی قلبی حاد و هایپوناترمی مفید باشند. نهایتاً، به نظر نمی‌رسد آنتاگونیست‌های وازوپرسین تا به حال سبب کاهش مرگ‌ومیر شده باشند. کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی فعال‌کننده‌های میوزین نظیر **اومکامتیو مکاربیل** هستند.

### پاسخ مطالعه مورد

**بیمار کسر تخلیه پائین داشته و مبتلا به نارسایی سیستولیک قلبی است. وی تحت رژیم غذایی کم نمک و تحت درمان با داروی مدر (فورسماید ۴۰ میلی‌گرم دوبار در روز) قرار دارد. در این نوع درمان وی تا حدودی دچار تنگی نفس در فعالیت شده و می‌تواند بدون دیس‌پنه به راحتی دراز بکشد. داروی مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACEI) به رژیم درمانی وی اضافه می‌شود (انالاپریل ۲۰ میلی‌گرم دوبار در روز) و ظرف مدت چندین هفته وی احساس بهتری دارد با توجه به اینکه تنگی نفس وی در حین فعالیت همچنان ادامه دارد لذا با تجویز دیگوکسین ۰/۲۵ میلی‌گرم به ازای هر روز تحمل وی نسبت به ورزش بهتر می‌شود. افزودن مسدودکننده‌های $\beta$ و اپلرنون به رژیم درمانی هم می‌تواند مورد توجه قرار گیرد.**

---

1- Levosimendan
2- Conivaptan
3- Euvolemic hyponatremia
4- Tolvaptan



# PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **DIURETICS** | See Chapter 15 |
| **DIGITALIS** | |
| Digoxin | Generic, Lanoxin, Lanoxicaps |
| **DIGITALIS ANTIBODY** | |
| Digoxin immune fab (ovine) | Digibind, DigiFab |
| **SYMPATHOMIMETICS USED IN HEART FAILURE** | |
| Dobutamine | DOBUTamine |
| Dopamine | Generic, Intropin |
| **ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS** | |
| Benazepril | Generic, Lotensin |
| Captopril | Generic, Capoten |
| Enalapril | Generic, Vasotec, Vasotec I.V. |
| Fosinopril | Generic, Monopril |
| Lisinopril | Generic, Prinivil, Zestril |
| Moexipril | Univasc |
| Perindopril | Aceon |
| Quinapril | Generic, Accupril |
| Ramipril | Generic, Altace |
| Trandolapril | Generic, Mavik |
| **ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS** | |
| Candesartan | Atacand |
| Eprosartan | Generic, Teveten |
| Irbesartan | Generic, Avapro |
| Losartan | Generic, Cozaar |
| Olmesartan | Benicar |
| Telmisartan | Generic, Micardis |
| Valsartan | Diovan |
| **BETA BLOCKERS** | |
| Bisoprolol | Generic, Zebeta |
| Carvedilol | Generic, Coreg |
| Metoprolol | Generic, Lopressor, Toprol XL |
| Nebivolol | Bystolic |
| **ALDOSTERONE ANTAGONISTS** | |
| Eplerenone | Generic, Inspra |
| Spironolactone | Generic, Aldactone |
| **OTHER DRUGS** | |
| Bosentan | Tracleer |
| Hydralazine | Generic |
| Hydralazine plus isosorbide dinitrate | BiDil |
| Isosorbide dinitrate | Generic, Isordil |
| Milrinone | Generic, Primacor |
| Nesiritide | Natrecor |

خلاصه: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی (فصل ۱۳)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **دیورتیک‌ها** | | | | |
| • فوروزماید | دیورتیک لوپ، کاهش بازجذب NaCl و KCl در بازوی ضخیم صعودی هنله در نفرون (فصل ۱۵ را ببینید) | افزایش ترشح آب و نمک. کاهش پیش و پس‌بار قلبی، کاهش ادم ریوی و محیطی | نارسایی قلبی حاد و مزمن. افزایش فشارخون شدید. وضعیت‌های ادم | خوراکی و وریدی: طول اثر ۴ـ۲ ساعت. سمیت: کاهش حجم خون، هیپوکالمی، هیپوتانسیون ارتوستاتیک، سمیت شنوایی، آلرژی به سولفونامیدها |
| • هیدروکلروتیازید | کاهش بازجذب NaCl در توبول پیچیده دیستال | همچون فوروزماید ولی کمتر مؤثر است | نارسایی مزمن خفیف. هیپرتانسیون خفیف ـ شدید. هیپرکلسیوری، کاهش مرگ و میر مشاهده نشده است. | تنها به صورت خوراکی ـ طول اثر ۱۲ـ۱۰ ساعت. سمیت: هیپوناترمی، هیپوکالمی، هیپرگلیسمی، هیپراوریسمی، هیپرلیپیدمی، آلرژی به سولفونامید |
| • سه دیورتیک دیگر لوپ: بومتانید و تورزماید مشابه فوروزماید هستند، اسید اتاکرینیک، یک سولفونامید نیست. | | | | |
| • بسیاری دیگر از تیازیدها: اساساً مشابه هیدروکلروتیازید، تنها در فارماکوکینتیک متفاوت هستند. | | | | |
| **آنتاگونیست‌های آلدوسترون** | | | | |
| • اسپیرینولاکتون | بلوک گیرنده‌های سیتوپلاسمی آلدوسترون در توبول‌های جمع‌کننده نفرون، اثرات احتمالی غشایی | افزایش ترشح آب و نمک، کاهش remodeling، کاهش مرگ و میر | نارسایی قلبی مزمن، آلدوسترونیسم (سیروز، تومور آدرنال)، هیپرتانسیون | خوراکی. طول اثر: ۷۲ـ۲۴ ساعت (شروع و پایان اثر آهسته است). سمیت: هیپرکالمی، اثرات آنتی‌آندروژن |
| • اپلرنون: مشابه اسپیرینولاکتون؛ اثر ضد آلدوسترون انتخابی‌تر؛ فاقد اثرات ضد آندروژن واضح | | | | |
| **آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین** | | | | |
| **مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین** (ACEI)<br>• کاپتوپریل | مهار ACE، کاهش تبدیل AI به AII با مهار آنزیم | اتساع آرتریول‌ها و وریدها. کاهش ترشح آلدوسترون. افزایش برون‌ده قلبی. کاهش remodeling قلبی | نارسایی قلبی مزمن، فشارخون بالا، بیماری کلیوی دیابتی، کاهش مرگ و میر مشاهده نشده است. | خوراکی. نیمه عمر: ۴-۲ ساعت، در صورت تجویز دوزهای بالا، ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: سرفه، هیپرکالمی، ادم آنژیونوروتیک. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین |
| **بلوک‌کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین** (ARBs)<br>• لوسارتان | تمامی اثرات بر سطح گیرنده‌های $AT_1$ را از بین می‌برد. | شبیه مهارکننده‌های ACE | شبیه مهارکننده‌های ACE. در بیمارانی که نسبت به مهارکننده‌های ACE تحمل ندارند، به کار می‌رود. | خوراکی، طول اثر: ۸-۶ ساعت. سمیت: هیپرکالمی، ادم آنژیونوروتیک. تداخلات: اثرات فزاینده با سایر آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین |
| • انالاپریل، بسیاری از دیگر مهارکننده‌های ACE: همچون کاپتوپریل | | | | |
| • کاندسارتان، بسیاری دیگر از ARBها: همچون لوسارتان | | | | |

خلاصه: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **بلوک‌کننده‌های بتا** | | | | |
| • کارودیلول | مهارکننده رقابتی گیرنده $\beta_1$ (فصل ۱۰ را ببینید) | کاهش ضربان قلب. کاهش فشارخون، اثرات کم شناخته شده، کاهش مرگ و میر نارسایی قلبی | نارسایی قلبی مزمن: کندکردن پیشرفت. کاهش مرگ و میر در نارسایی قلبی شدید و متوسط. بسیاری از دیگر اندیکاسیون‌ها در فصل ۱۰ | خوراکی. طول اثر ۱۲-۱۰ ساعت. سمیت: برونکواسپاسم، برادی‌کاردی، بلوک گروه دهلیزی ـ بطنی ـ عدم جبران قلبی حاد. جهت مطالعه بیشتر سمیت و تداخلات فصل ۱۰ را ببینید. |
| • متوپرولول، بیسوپرولول: بلوک‌کننده گروه انتخابی از $\beta$ که مرگ و میر نارسایی قلبی را کاهش می‌دهند. | | | | |
| **گلیکوزید قلبی** | | | | |
| • دیگوکسین (سایر گلیکوزیدها در خارج از آمریکا مصرف می‌شوند) | مهارکننده $Na^+/K^+$ ATPase که منجر به کاهش خروج $Ca^{2+}$ و افزایش $Ca^{2+}$ ذخیره در شبکه سارکوپلاسمی می‌شود | افزایش انقباض‌پذیری قلبی، اثرات مقلد پاراسمپاتیک (کاهش ریتم سینوسی و کاهش انقباضات دهلیزی ـ بطنی) | نارسایی قلبی مزمن علامتدار. ضربان سریع بطنی در فیبریلاسیون دهلیزی. به طور قاطعانه کاهش مرگ و میر مشاهده نشده است. | خوراکی، تزریقی. طول اثر: ۴۰-۳۶ ساعت. سمیت: تهوع، استفراغ، اسهال، آریتمی‌های قلبی |
| **متسع‌کننده‌ها** | | | | |
| **متسع‌کننده‌های وریدی**<br>• ایزوسوربايد دی‌نیترات | رهاسازی اکسید نیتریک (NO)، فعال‌سازی گوانیل‌سیکلاز (فصل ۱۲ را ببینید) | اتساع وریدی. کاهش پیش‌بار و کشش بطنی | نارسایی قلبی حاد و مزمن، آنژین | خوراکی: طول اثر ۶-۲ ساعت. سمیت: هیپوتانسیون وضعیتی، تاکی‌کاردی، سردرد. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر متسع کننده‌های عروقی و اثرات سینرژیک با مهارکننده‌های ۵ ـ فسفودی‌استراز |
| **متسع‌کننده‌های شریانی**<br>• هیدرالازین | احتمالاً افزایش سنتز NO در اندوتلیوم (فصل ۱۱ را ببینید) | کاهش فشارخون و پس‌بار که منجر به افزایش برون‌ده قلبی می‌شود | هیدرالازین همراه با نیترات‌ها، مرگ و میر را کاهش داده‌اند | خوراکی: طول اثر ۱۲-۸ ساعت. سمیت: تاکی‌کاردی، احتباس مایع، سندرم شبه‌لوپوس |
| **متسع‌کننده‌های شریانی و وریدی**<br>• نیتروپروساید | افزایش خود به خود NO، فعال‌کردن گوانیلیل سیکلاز | اتساع عروقی واضح، کاهش پیش‌بار و پس‌بار | نارسایی حاد جبران‌نشده قلبی. اورژانس‌های فشارخون (فشارخون بدخیم) | تنها به صورت تزریقی، طول اثر: ۲-۱ دقیقه. سمیت: اثرات کاهنده شدید فشارخون، مسمومیت با تیوسیانات و سیانید. سمیت: اثرات مضاعف با سایر متسع‌کننده‌های عروقی |

خلاصه: داروهای مورد استفاده در نارسایی قلبی (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **آگونیست‌های گیرنده‌های آدرنرژیک بتا** | | | | |
| • دوبوتامین | آگونیست انتخابی $\beta_1$. افزایش سنتز cAMP | افزایش قدرت انقباضی قلب و برون‌ده قلبی | نارسایی حاد جبران‌نشده قلبی. درمان متناوب در نارسایی مزمن باعث کاهش علایم می‌شود. | تنها به صورت IV. طول اثر: چند دقیقه. سمیت: آریتمی‌ها. تداخلات اثرات مضاعف: با سایر داروهای مقلد سمپاتیک |
| • دوپامین | آگونیست گیرنده دوپامین، دوزهای بالا باعث فعالیت گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta$ هم می‌شود | افزایش جریان خون کلیوی. دوزهای بالا باعث افزایش نیروی قلب و فشارخون می‌شود | نارسایی حاد قلبی جبران‌نشده، شوک | تنها فرم تزریقی موجود است. طول اثر چند دقیقه. سمیت: آریتمی‌ها. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر داروهای مقلد سمپاتیک |
| **بیپیریدین‌ها** | | | | |
| • اینامرینون، میلی‌رینون | مهارکننده فسفودی‌استراز نوع ۳، کاهش تجزیه cAMP | متسع کننده‌های عروقی، مقاومت عروقی محیطی را می‌کاهند. همچنین انقباض‌پذیری قلبی را افزایش می‌دهند | نارسایی قلبی حاد جبران نشده. افزایش مرگ‌ومیر در نارسایی مزمن | تنها IV. طول اثر: ۶-۳ ساعت، سمیت: آریتمی‌ها. تداخلات: اثرات مضاعف با سایر داروهای آریتمی‌زا |
| **پپتید ناتریورتیک** | | | | |
| • نزیریتید | تحریک گیرنده‌های BNP، افزایش cGMP | اتساع عروق، دیورز | نارسایی جبران‌نشده حاد، کاهش مرگ و میر مشاهده نشده است. | تنها IV. طول اثر: ۱۸ دقیقه. سمیت: آسیب کلیوی، افت فشارخون، ممکن است مرگ و میر را افزایش دهد. |




# داروهای مورد استفاده در آریتمی‌های قلبی

## مطالعه مورد

بیمار خانم معلم بازنشسته ۶۹ ساله‌ای است که با سابقه یک ماهه‌ای از تپش قلب، تنگی نفس متناوب و خستگی مراجعه کرده است. او همچنین سابقه‌ای از فشارخون بالا دارد. ECG مؤید فیبریلاسیون دهلیزی همراه با ضربان بطنی ۱۲۲ بار در دقیقه و علایم هیپرتروفی بطن چپ می‌باشد. برای او داروی ضد انعقاد وارفارین آغاز می‌شود و تحت درمان با متوپرولول آهسته رهش با دوز ۵۰mg/d قرار می‌گیرد. هر چند پس از ۷ روز، ریتم ضربان به ریتم سینوسی طبیعی برمی‌گردد ولی طی ماه آینده، وی از بعضی حملات متناوب تپش قلب و خستگی شکایت می‌کند. ثبت، پیوسته ECG، طی ۴۸ ساعت، بر فیبریلاسیون دهلیزی حمله‌ای با ضربان قلب ۱۱۴-۸۸ ضربه در دقیقه دلالت می‌کند. اکوکاردیوگرام مؤید کسر تخلیه ۳۸ درصد بدون وجود اختلال لوکالیزه در حرکت جداره قلب می‌باشد. آیا در این مرحله از درمان، شما داروی ضد آریتمی را جهت حفظ ریتم سینوسی طبیعی آغاز می‌کنید؟ در این صورت چه دارویی را انتخاب می‌کنید؟

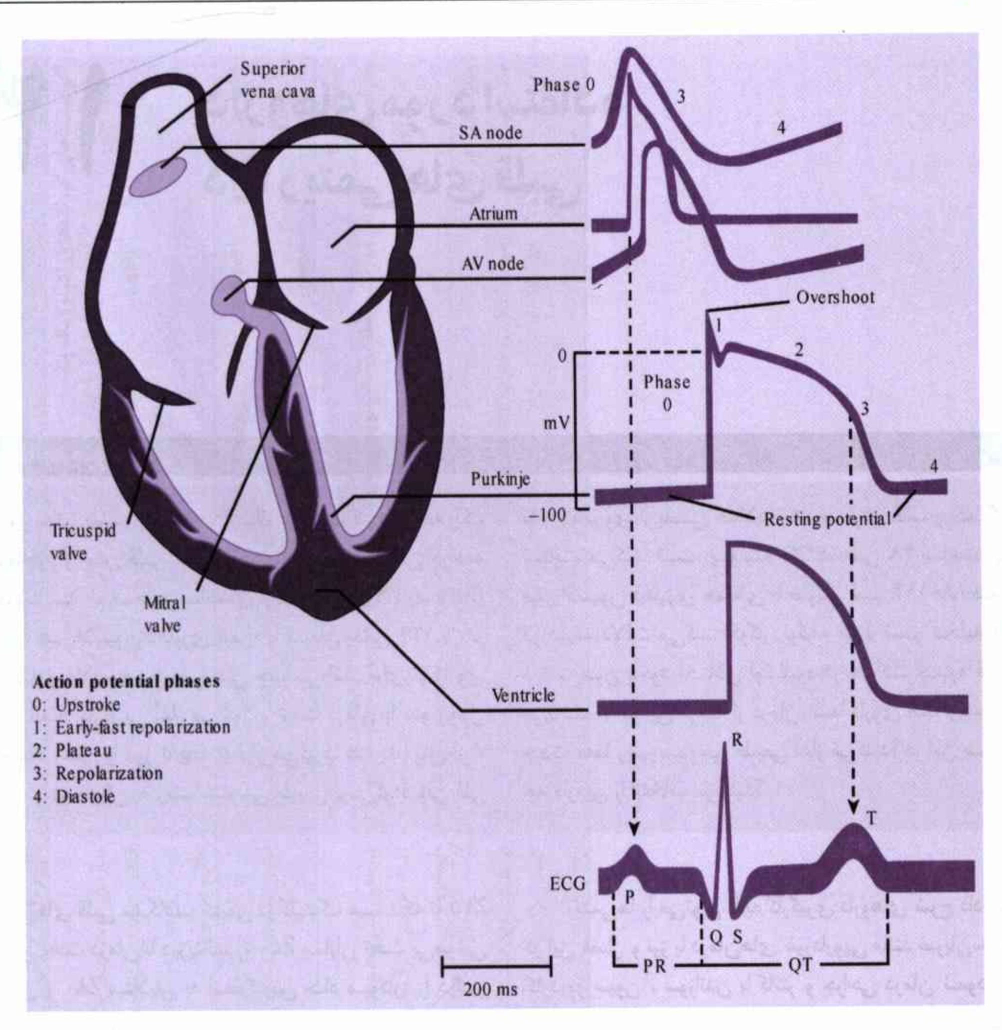
آریتمی‌های قلبی مشکلات شایعی در کلینیک هستند که تا ۲۵٪ بیماران تحت درمان با دیژیتالیس، ۵۰٪ بیماران تحت بی‌هوشی و بیش از ۸۰٪ مبتلایان به انفارکتوس حاد میوکارد را درگیر می‌کنند. آریتمی‌ها ممکن است به درمان نیاز داشته باشند زیرا ریتم‌هایی که بیش از حد تند، بیش از حد کند یا ناهمزمان باشند، قادرند برون‌ده قلبی را کاهش دهند. بعضی از آریتمی‌ها می‌توانند منجر به اختلالات جدی‌تر یا حتی کشنده‌تری در ریتم شوند؛ به عنوان مثال دپلاریزاسیون‌های زودرس بطنی می‌توانند زمینه‌ساز فیبریلاسیون بطنی باشند. در چنین بیمارانی، ممکن است داروهای ضد آریتمی جان آنها را نجات دهد. از طرف دیگر، خطرات داروهای ضد آریتمی و به خصوص این واقعیت که این داروها می‌توانند منجر به آریتمی‌های کشنده شوند، سبب ارزیابی مجدد خطرات و فواید نسبی آنها شده است. به طور کلی، به دلایل مذکور، باید از درمان آریتمی‌های بدون علامت یا با علائم اندک اجتناب نمود.

آریتمی‌ها را می‌توان با به کارگیری داروهای شرح داده شده در این فصل و نیز با درمان‌های غیردارویی مانند ضربان‌سازها[1]، کاردیوورسیون[2]، سوزاندن با کاتتر و جراحی درمان نمود. این فصل فارماکولوژی داروهایی را شرح می‌دهد که با عمل مستقیم بر غشأ سلول‌های قلبی سبب سرکوب آریتمی‌ها می‌شوند. درمان‌های دیگر به طور مختصر مورد بحث قرار گرفته‌اند (کادر: درمان غیر دارویی آریتمی‌های قلبی را ببینید).

## الکتروفیزیولوژی ریتم طبیعی قلب

تکانه الکتریکی که انقباض طبیعی قلب را فعال می‌کند، به فواصل منظمی (معمولاً با فرکانس ۱۰۰-۶۰ ضربان در دقیقه) از گره سینوسی دهلیزی (SA)[3] منشأ می‌گیرد (شکل ۱-۱۴). این تکانه به سرعت در دهلیز گسترش یافته و وارد گره دهلیزی

1- Pacemakers
2- Cardioversion
3- Sinoartrial nod

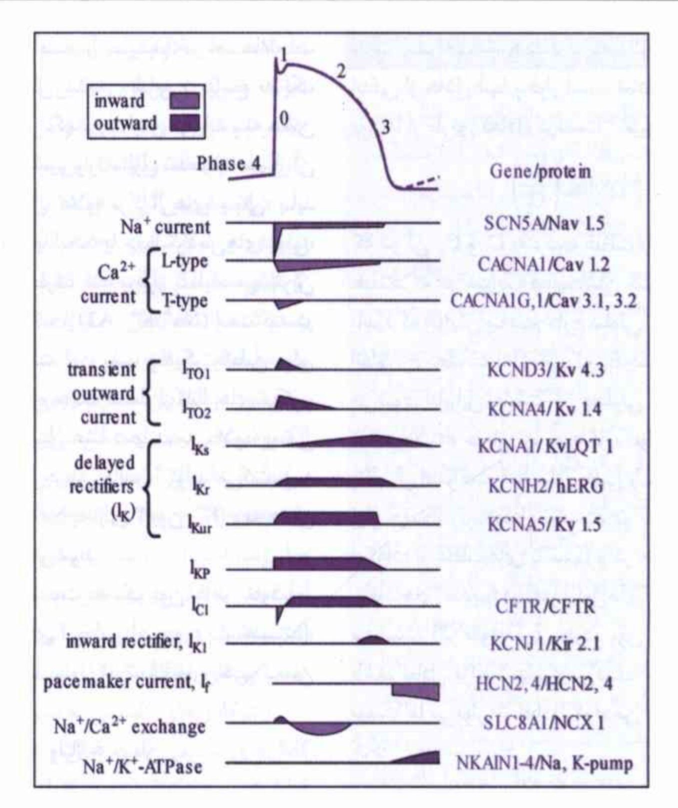



**شکل ۱-۱۴.** نمای شماتیک قلب و فعالیت الکتریکی طبیعی قلب (ثبت داخل سلولی از نواحی نشان داده و ECG). گره سینوسی - دهلیزی (SA)، گره دهلیزی بطنی (AV) و سلول‌های پورکنژ، فعالیت ضربان‌سازی دارند (فاز ۴ دپلاریزاسیون). ECG تظاهر امواج دپلاریزاسیون و رپلاریزاسیون قلب بر سطح بدن است. موج P با دپلاریزاسیون دهلیزی، QRS با دپلاریزاسیون عضله بطنی و موج T با دپلاریزاسیون بطنی ایجاد می‌گردند. بنابراین، فاصله PR برابر زمان هدایتی از دهلیز به بطن و طول مدت QRS نمایانگر زمان لازم برای فعال‌شدن تمام سلول‌های بطنی (یعنی زمان هدایت داخل بطنی) می‌باشند. فاصله QT طول مدت پتانسیل عمل بطنی را منعکس می‌نماید.

بطنی (AV)[1] می‌شود. این گره، به طور طبیعی تنها راه هدایتی بین دهلیزها و بطن‌ها می‌باشد. هدایت در گره دهلیزی بطنی کند بوده و به ۰/۱۵ ثانیه زمان نیاز دارد (این تأخیر، زمانی را فراهم می‌آورد تا انقباض دهلیزی بتواند خون خود را به داخل بطن‌ها بریزد). سپس تکانه در طول سیستم هیس ـ پورکنژ پیشروی کرده و تمام قسمت‌های بطن را فرا می‌گیرد. این هدایت از سطح اندوکاری نزدیک آپکس قلب آغاز شده و در سطح اپی‌کاردی در قاعده قلب خاتمه می‌یابد. فعال‌شدن بطن‌ها در کمتر از ۰/۱ ثانیه کامل می‌شود؛ بنابراین، در حالت طبیعی، انقباض تمام عضلات بطنی همزمان بوده و از نظر همودینامیک مؤثر است.

آریتمی‌ها، دپلاریزاسیون‌های قلبی هستند که در یک یا چند جنبه، از روند فوق منحرف شده‌اند: بدین معنی که در منشأ تکانه، سرعت یا نظم آن یا هدایتش اختلال وجود دارد.

1- Atrioventricular




**شکل ۲-۱۴.** نمای شماتیک تغییرات نفوذپذیری یون‌ها و فرآیندهای انتقالی که طی پتانسیل عمل و دوره دیاستولی متعاقب آن رخ می‌دهند. رنگ زرد (خاکستری کم‌رنگ) نمایانگر جریان‌های غشایی رو به داخل (دپلاریزه کننده)، رنگ آبی (خاکستری پررنگ) نمایانگر جریان‌های غشایی رو به خارج (رپلاریزه کننده) هستند. انواع متعددی از جریان‌های پتاسیمی و کلسیمی با حساسیت‌های متفاوت به داروهای مسدودکننده، شناسایی شده‌اند. در سمت راست شکل لیست ژن‌ها و پروتئین‌هایی که مسؤول هر نوع کانال یا ناقل می‌باشند نشان داده شده است.

## اساس یونی فعالیت الکتریکی غشأ

پتانسیل ترانس ممبران[1] سلول‌های قلبی با غلظت یون‌های متعدد عمدتاً سدیم ($Na^+$)، پتاسیم ($K^+$)، کلسیم ($Ca^{2+}$) و کلر ($CL^-$) در دو طرف غشأ و نفوذپذیری غشا به هر یون مرتبط می‌باشد. این یون‌های محلول در آب قادر نیستند در پاسخ به گرادیان الکتریکی و غلظتی خود، آزادانه در عرض غشأ سلولی لیپیدی انتشار یابند و برای این منظور، نیاز به کانال‌های آبی (پروتئین‌های ویژه‌ای که منفذ ایجاد می‌کند) دارند. بنابراین یون‌ها در پاسخ به گرادیان خود تنها در زمان‌های ویژه‌ای از سیکل قلبی که این کانال‌ها باز هستند، از عرض غشأ عبور می‌کنند. حرکت یون‌ها جریان‌هایی ایجاد می‌کند که اساس پتانسیل عمل قلبی را تشکیل می‌دهند. هر یک از این کانال‌ها نسبتاً برای یک یون اختصاصی بوده و تصور می‌شود عبور یون از آنها توسط دریچه‌هایی (پروتئین‌های انعطاف‌پذیری از زنجیره‌های پپتیدی که کانال‌های پروتئینی را می‌سازند) کنترل شود. هر نوع کانال، دریچه‌ای مخصوص به خود دارد (تصور می‌شود کانال‌های سدیم، کلسیم و بعضی از کانال‌های پتاسیم هر یک دو نوع دریچه داشته باشند). کانال‌های اصلی مسئول پتانسیل عمل قلبی (سدیم، کلسیم و چند نوع پتاسیم) با تغییر ولتاژ در غشاء سلولی باز و بسته می‌شوند (این کانال‌ها حساس به ولتاژ هستند). اغلب با تغییرات غلظت‌های یونی و شرایط متابولیک تنظیم می‌شوند و بعضی از کانال‌های پتاسیمی، عمدتاً حساس به لیگاند می‌باشند تا ولتاژ.

همه جریان‌های یونی که در حال حاضر گمان می‌رود بر پتانسیل‌های عمل قلبی تأثیر داشته باشند، در شکل ۲-۱۴، شرح داده شده‌اند. در حالت استراحت، اکثر سلول‌ها نسبت به سدیم نفوذپذیری زیادی ندارند اما در آغاز هر پتانسیل عمل، کاملاً

1- Transmembrane

نفوذپذیر می‌شوند (ادامه را ببینید). در اصطلاحات الکتروفیزیولوژی، هدایت کانال سدیمی سریع در پاسخ به یک محرک دپلاریزه‌کننده به طور ناگهانی افزایش می‌یابد و به همین ترتیب با هر پتانسیل عمل، کلسیم وارد سلول شده و پتاسیم از آن خارج می‌گردد. بنابراین، سلول علاوه بر کانال‌های یونی، باید مکانیسم‌هایی داشته باشد تا با ایجاد یا حفظ گرادیان‌های یونی، شرایط یونی پایداری در دو طرف غشا برقرار نماید. مهم‌ترین مکانیسم فعال، پمپ سدیم ($Na^+/K^+$ ATPase) است که در فصل ۱۳ شرح داده شده است. این پمپ و دیگر حاملین یونی فعال با حفظ گرادیان‌های لازم جهت انتشار از کانال‌های مذکور، به طور غیر مستقیم در پتانسیل غشأ دخیلند. به علاوه، بعضی پمپ‌ها و مبادله‌کننده‌ها یک جریان خالص[1] تولید می‌کنند (به عنوان مثال با مبادله ۳ یون $Na^+$ به ازای ۲ یون $K^+$) و به همین دلیل "الکتروژنیک[2]" خوانده می‌شوند.

وقتی غشأ سلول قلبی نسبت به یک یون خاص نفوذپذیر شود، (یعنی زمانی‌که کانال‌های انتخابی آن یون باز هستند)، حرکت آن یون از خلال غشأ سلولی توسط قانون اهم تعیین می‌شود:

مقاومت ÷ ولتاژ = جریان

ولتاژ × هدایت = جریان

هدایت توسط خصوصیات پروتئینی هر کانال یونی تعیین می‌شود. ولتاژ به معنی اختلاف بین پتانسیل غشایی واقعی و پتانسیل غشایی است که در آن حتی در صورت بازبودن کانال‌ها هیچ جریانی وجود ندارد (پتانسیل معکوس[3]). به عنوان مثال در مورد سدیم، در یک سلول قلبی در حال استراحت یک گرادیان غلظتی قابل ملاحظه (۱۴۰ میلی‌مول بر لیتر $Na^+$ در خارج و ۱۵-۱۰ میلی‌مول بر لیتر $Na^+$ در داخل) و یک گرادیان الکتریکی (۰ میلی‌ولت در خارج، ۹۰- میلی‌ولت در داخل) وجود دارد که $Na^+$ را به داخل سلول می‌کشد. سدیم در حالت استراحت به دلیل بسته بودن کانال‌های سدیمی وارد سلول نمی‌شود؛ با بازشدن کانال‌های سدیمی، ورود مقادیر زیاد یون $Na^+$ به داخل سلول سبب فاز صفر دپلاریزاسیون پتانسیل عمل می‌گردد. این شرایط برای یون‌های $K^+$ در سلول قلبی در حالت استراحت کاملاً متفاوت است. در مورد $K^+$ گرادیان غلظتی (۱۴۰ میلی‌مول بر لیتر در داخل و ۴ میلی‌مول بر لیتر در خارج) $K^+$ را به خارج سلول می‌راند ولی گرادیان الکتریکی آن را به داخل سلول می‌کشد، بدین معنی که گرادیان رو به داخل در تعادل با گرادیان رو به خارج است. در حقیقت، کانال‌های پتاسیمی ویژه‌ای (کانال‌های "تصحیح‌کننده[4] جریان رو به داخل") در سلول در حالت استراحت باز هستند اما به دلیل وجود این تعادل جریان اندکی از خلال آنها برقرار است. تعادل یا **پتانسیل معکوس** یون‌ها از طریق **تعادل نرنست**[5] تعیین می‌شود:

$$E_{ion} = ۶۱ \times \log\left(\frac{C_e}{C_i}\right)$$

که در آن $C_e$ و $C_i$ به‌ترتیب غلظت‌های خارج و داخل سلولی هستند که در ضرایب فعالیت‌شان ضرب شده‌اند. توجه داشته باشید که افزایش پتاسیم خارج سلولی $E_k$ را بیشتر می‌کند. اگر این اتفاق رخ دهد، غشا تا زمانی که $E_k$ جدیدی حاصل شود، دپلاریزه می‌شود. بنابراین غلظت خارج‌سلولی پتاسیم و عملکرد کانال تصحیح‌کننده جریان رو به داخل، عوامل عمده‌ای هستند که پتانسیل استراحت غشأ سلول قلبی را تعیین می‌کنند. شرایط مورد نیاز جهت کاربرد تعادل نرنست، در نقطه حداکثر تحریک (با استفاده از غلظت‌های پتاسیم) و در حین استراحت (با استفاده از غلظت‌های سدیم) در اکثر سلول‌های قلبی غیر ضربان‌ساز تقریباً مهیاست. اگر نفوذپذیری هردو یون پتاسیم و سدیم قابل‌توجه باشد، تعادل نرنست پیش‌بینی‌کننده خوبی برای پتانسیل غشا نیست اما می‌توان از **تعادل گولدمن ـ هوچکین ـ کتز**[6] استفاده کرد:

$$E_{mem} = ۶۱ \times \text{Log}\left(\frac{P_k \times K_e + P_{Na} \times Na_e}{P_k \times K_i + P_{Na} + Na_i}\right)$$

در سلول‌های ضربان‌ساز (چه طبیعی چه نابجا)، دپلاریزاسیون خود به خودی (پتانسیل ضربان‌ساز) حین دیاستول رخ می‌دهد (فاز ۴ شکل ۱-۱۴). این دپلاریزاسیون حاصل افزایش تدریجی جریان دپلاریزه‌کننده از کانال‌های یونی ویژه‌ای است که با هیپرپلاریزاسیون تحریک شده‌اند (که $I_f$ یا $I_h$ نامیده می‌شوند). در سلول‌های گره SA، $I_f$ به صورت کلی به نام جریان funny نامیده می‌شود اگرچه که آن به جریان رو به داخل فعال شده توسط هایپرپولاریزاسیون است. کانال‌های فعال شده هایپرپولاریزاسیون در گره سینوسی به خانواده کانال‌های وابسته به ولتاژ (HCN1-HCN4) تعلق دارد. این گیرنده، دومن متصل به نوکلئوتیدهای حلقوی هستند و فعالیت آنها توسط cAMP تنظیم می‌شود. HCN4 اصلی‌ترین ایزوفرمی است که در گره سینوسی دهلیزی بیان می‌شود و با گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک در یک محل قرار دارند و نزدیکی این ارتباط با گیرنده‌های $\beta_2$ ممکن است نقش مؤثری در کنترل خودمختار ضربان قلب ایفا کند. اثر تغییرات پتاسیم خارج سلولی در یک سلول ضربان‌ساز پیچیده‌تر

1- Net current
2- Electrogenic
3- Reversal potential
4- Rectifier
5- Nernst
6- Goldman-Hodgkin-Katz

## اثرات پتاسیم

اثرات تغییر سطح سرمی پتاسیم بر مدت پتانسیل عمل قلبی، سرعت ضربان‌ساز و آریتمی‌ها، اگر این تغییرات فقط بر اساس تغییرات در گرادیان الکترومغناطیسی پتاسیم پیش‌بینی شوند، می‌تواند تا حدودی متناقض جلوه کند. با این وجود در قلب، تغییر غلظت پتاسیم سرمی اثر دیگری نیز دارد و آن تغییر هدایت پتاسیم (افزایش پتاسیم خارج سلولی، هدایت پتاسیم را افزایش می‌دهد) است که مستقل از تغییرات نیروی الکتروشیمیایی بوده و اکثراً این اثر غلبه می‌یابد. در نتیجه در **هیپرکالمی** کاهش طول پتانسیل عمل، کندشدن هدایت، کاهش سرعت ضربان‌ساز و کاهش تولید آریتمی توسط ضربان‌ساز مشاهده می‌شود. بالعکس اثراتی که در **هیپوکالمی** مشاهده می‌گردند، عبارتند از: طولانی‌شدن مدت پتانسیل عمل، افزایش سرعت ضربان‌ساز و افزایش تولید آریتمی توسط ضربان‌ساز. به علاوه به نظر می‌رسد، سرعت ضربان‌ساز و آریتمی‌هایی که سلول‌های ضربان‌ساز نابجا را درگیر می‌کنند، در مقایسه با سلول‌های گره سینوسی دهلیزی، به تغییرات غلظت پتاسیم سرمی حساس‌تر باشند. این اثرات پتاسیم سرمی بر قلب احتمالاً مسئول افزایش حساسیت عوامل ضد آریتمی مسدودکننده کانال پتاسیمی (کینیدین و سوتالول) طی هیپوکالمی می‌باشند. (مانند افزایش طول پتانسیل عمل و تمایل به ایجاد [(torsades de pointes) چرخش نوک قلب].

از یک سلول غیر ضربان‌ساز است زیرا اثر بر نفوذپذیری پتاسیم در یک ضربان‌ساز با اهمیت‌تر است (کادر: اثرات پتاسیم را ببینید). در یک ضربان‌ساز به خصوص یک ضربان‌ساز نابجا، نتیجه نهایی افزایش پتاسیم خارج سلولی، کندشدن یا توقف ضربان‌ساز است. بالعکس، هیپوکالمی، اغلب ضربان‌سازهای نابجا را تسهیل می‌کند.

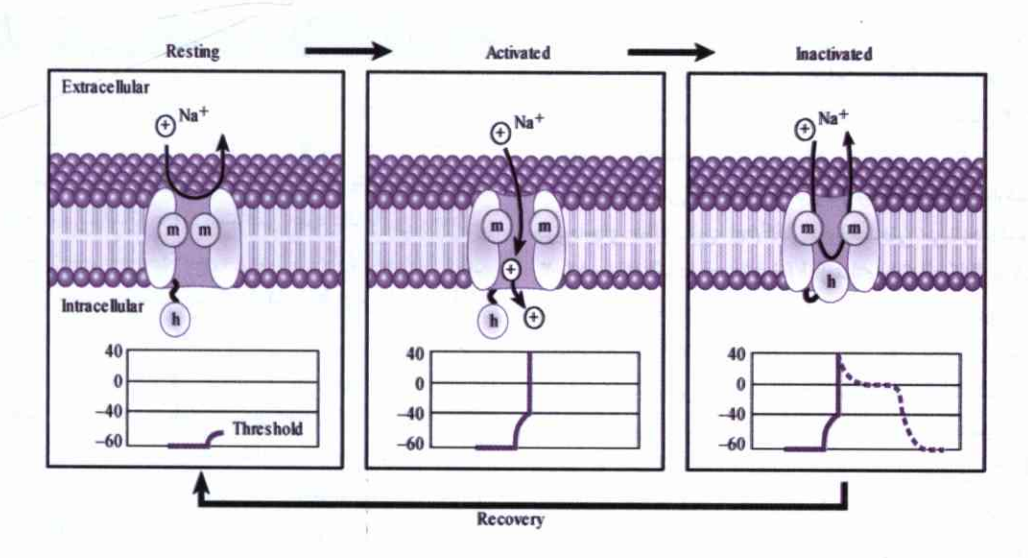
## غشاء سلول فعال

در سلول‌های دهلیزی، پورکنژ و بطنی طبیعی، بخش صعودی پتانسیل عمل (فاز ۰) وابسته به جریان سدیم است. از نظر عملکردی، بهتر است که جریان سدیم در سه حالت کانالی توصیف شود (شکل ۳-۱۴). پروتئین کانال سدیم قلبی کلون شده است و در حال حاضر مشخص شده است که حالات مختلف کانال در واقع بیانگر شکل‌های فضایی متفاوت این پروتئین می‌باشند. به علاوه نواحی پروتئینی که رفتارهای ویژه دارند (مانند حس‌کردن ولتاژ، تشکیل سوراخ، غیرفعال‌سازی) در حال حاضر شناخته شده‌اند. دریچه‌هایی که در ادامه و در شکل ۳-۱۴ شرح داده شده‌اند، نمایانگر این نواحی هستند.

دپلاریزاسیون این سلول‌ها تا ولتاژ آستانه منجر به بازشدن دریچه‌های فعال‌سازی *(m)* کانال‌های سدیمی می‌شود (شکل ۳-۱۴ وسط). اگر دریچه‌های غیرفعال‌سازی *(h)* این کانال‌ها قبلاً بسته شده باشند، کانال‌ها باز یا فعال هستند و نفوذپذیری سدیم واضحاً افزایش یافته و از نفوذپذیری هر یون دیگری بیشتر می‌شود. بنابراین سدیم خارج سلولی در جهت گرادیان الکتروشیمیایی خود به داخل سلول انتشار می‌یابد و پتانسیل غشا سریعاً به پتانسیل تعادلی سدیم $E_{Na}$ ($E_{Na}$، در صورتی که اگر $Na_i = ۱۰ mmol/L$ و $Na_e = ۱۴۰ mmol/L$ باشد حدوداً ۷۰ میلی‌ولت است) می‌رسد. این جریان سدیمی شدید، بسیار کوتاه است زیرا بازشدن دریچه‌های *m* به دنبال دپلاریزاسیون، سریعاً با بسته‌شدن دریچه‌های *h* و غیر فعال‌شدن کانال‌های سدیمی دنبال می‌شود (شکل ۳-۱۴ سمت راست).

اکثر کانال‌های کلسیمی به شیوه‌ای که به نظر می‌رسد مشابه کانال‌های سدیمی باشد، فعال و غیر فعال می‌گردند، اما در فراوان‌ترین نوع کانال کلسیم قلبی (نوع "L")، تغییر از یک حالت به حالت دیگر آهسته‌تر و در پتانسیل‌های مثبت‌تر صورت می‌گیرد. کفه پتانسیل عمل (فازهای ۱ و ۲)، پایان یافتن بخش اعظم جریان یون‌های سدیم، افزایش و کاهش جریان یون‌های کلسیم و ایجاد تدریجی یک جریان پتاسیمی رپلاریزه کننده را منعکس می‌کند.

رپلاریزاسیون نهایی (فاز ۳) پتانسیل عمل، از غیر فعال‌شدن کامل کانال‌های سدیمی، کلسیمی و افزایش نفوذپذیری پتاسیم ناشی می‌شود، به گونه‌ای که پتانسیل غشا بار دیگر به پتانسیل تعادلی پتاسیم می‌رسد. عمده جریان‌های پتاسیمی در فاز ۳ رپلاریزاسیون شامل یک جریان پتاسیمی فعال‌کننده سریع ($I_{kr}$) و یک جریان پتاسیمی فعال‌کننده کند ($I_{ks}$) می‌باشند. این دو جریان پتاسیمی گاهی با هم تحت عنوان "$I_k$" مورد بحث قرار می‌گیرند. شایان ذکر است که یک جریان پتاسیمی متفاوت (متمایز از $I_{kr}$ و $I_{ks}$) ممکن است رپلاریزاسیون را در سلول‌های گره سینوسی دهلیزی کنترل کند. این مطلب توجیه‌کننده آن است که بعضی داروهای مسدودکننده $I_{ks}$ یا $I_{kr}$ می‌توانند مدت رپلاریزاسیون را در سلول‌های پورکنژی و بطنی افزایش دهند اما اثر اندکی بر رپلاریزاسیون گره سینوسی دهلیزی دارند (کادر: اساس مولکولی و ژنتیکی آریتمی‌های قلبی را ببینید).




**شکل ۳-۱۴.** نمای شماتیک تغییر کانال‌های $Na^+$ به ساختارهای فضایی متفاوت در طول پتانسیل عمل قلبی. انتقال بین حالات در حال استراحت، فعال شده و غیرفعال شده، بستگی به پتانسیل غشأ و زمان دارد. دریچه فعال‌سازی با m و دریچه غیر فعال‌سازی با h نشان داده شده است. پتانسیل‌های تیپیک هر حالت به عنوان تابعی از زمان، زیر نمای شماتیک هر کانال نشان داده شده‌اند. محل خط‌چین بیانگر بخشی از پتانسیل عمل است که طی آن اکثر کانال‌های $Na^+$ کاملاً یا به طور نسبی غیرفعال شده و برای فعال‌سازی مجدد مهیا نیستند.

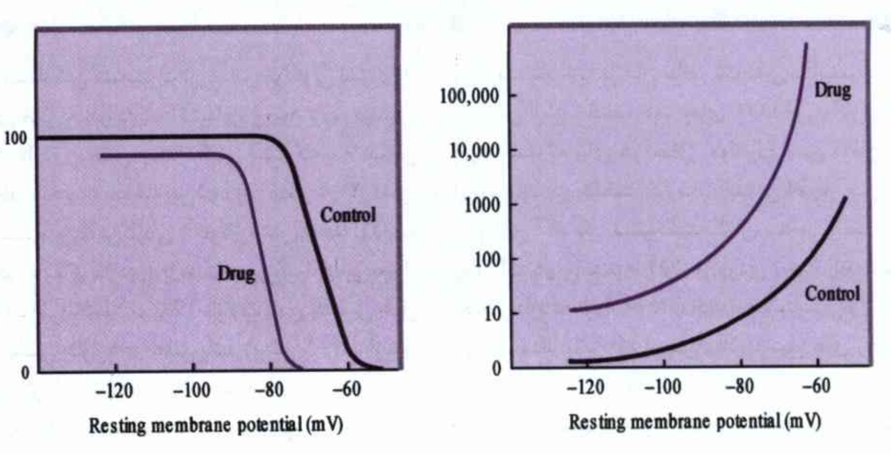
## تأثیر پتانسیل استراحت بر پتانسیل‌های عمل

یک عامل کلیدی در پاتوفیزیولوژی آریتمی‌ها و اعمال داروهای ضد آریتمی، رابطه پتانسیل استراحت یک سلول با پتانسیل‌های عملی است که می‌توانند در آن برانگیخته شوند (شکل ۴-۱۴، سمت چپ). از آنجایی که دریچه‌های غیر فعال‌سازی کانال‌های سدیمی در محدوده پتانسیل استراحت ۷۵- تا ۵۵- میلی ولت بسته‌اند، زمانی که یک پتانسیل عمل از پتانسیل استراحت ۶۰- میلی‌ولت برانگیخته می‌شود، در مقایسه با زمانی که از پتانسیل استراحت ۸۰- میلی‌ولت برانگیخته منشا می‌گیرد، کانال‌های سدیمی کمتری جهت انتشار یون‌های سدیم "در دسترسند". نتایج مهم کاهش حداکثر نفوذپذیری سدیم عبارتند از: کاهش حداکثر سرعت بخش صعودی (که برای حداکثر سرعت تغییر ولتاژ غشایی $V_{max}$ خوانده می‌شود)، کاهش دامنه پتانسیل عمل، کاهش تحریک‌پذیری و کاهش سرعت هدایت.

در طی مرحله کفه پتانسیل عمل، اکثر کانال‌های سدیم غیرفعال هستند. با رپلاریزاسیون، کانال‌ها از حالت غیرفعال خارج شده (طبق اصطلاحات شکل ۳-۱۴، دریچه‌های *h* مجدداً بازی می‌شوند) و مجدداً جهت تحریک مهیا می‌شوند. زمان بین فاز صفر و احیاء کافی کانال‌های سدیمی در فاز ۳ (تا حدی که اجازه انتشار پاسخ جدید به یک محرک خارجی داده شود) **دوره تحریک‌ناپذیری**[1] خوانده می‌شود. تغییر در تحریک‌ناپذیری (که با تغییر بیرون آمدن از فرم غیرفعال یا تغییر طول پتانسیل عمل مشخص می‌شود) می‌تواند در ایجاد یا سرکوب بعضی از آریتمی‌ها با اهمیت باشد. دیگر اثر مهم مثبت‌تربودن پتانسیل استراحت (همان گونه که در شکل ۴-۱۴ سمت راست نشان داده شده است) طولانی‌شدن این زمان بازگشت[2] است که به صورت افزایش دوره تحریک ناپذیری مؤثر بروز می‌یابد.

یک محرک دپلاریزه‌کننده کوتاه و ناگهانی (خواه ناشی از پتانسیل عمل در حال انتشار باشد یا خواه از یک الکترود خارجی) قبل از این که تعداد قابل ملاحظه‌ای از دریچه‌های غیر فعال‌سازی[3] بتوانند بسته شوند، تعداد زیادی از دریچه‌های فعال‌سازی[4] را باز می‌کند. بالعکس، کاهش (دپلاریزاسیون) کند پتانسیل استراحت (به علت هیپرکالمی، انسداد پمپ سدیمی یا آسیب ایسکمیک سلولی) منجر به تضعیف جریان‌های سدیمی در طول بخش صعودی پتانسیل‌های عمل می‌گردد. دپلاریزاسیون پتانسیل استراحت به سطوحی مثبت‌تر از ۵۵- میلی‌ولت، جریان‌های سدیمی را از بین می‌برد، زیرا تمام

1- Refractory period
2- Recovery time
3- Inactivatior gates
4- Activation gates




**شکل ۴-۱۴.** وابستگی فعالیت کانال سدیمی به پتانسیل غشایی پیش از تحریک. **چپ:** نسبت کانال‌های سدیمی که جهت بازشدن در پاسخ به محرک، در دسترس قرار می‌گیرند وابسته به پتانسیل غشایی بلافاصله پیش از تحریک می‌باشند. در صورتی که پتانسیل غشایی در فقدان دارو (منحنی شاهد)، دپلاریزه باشد، این نسبت کانال‌های سدیمی کاهش می‌یابد که ناشی از بسته‌شدن وابسته به ولتاژ دریچه‌های h کانال‌ها می‌باشد. منحنی که به عنوان دارو (Drug) نمایش داده شده است، اثرات یک داروی بی‌حسی موضعی ضد آریتمی معمول را نشان می‌دهد. اغلب کانال‌های پتاسیمی طی دوره کفه پتانسیل عمل، غیرفعال می‌باشند. **راست:** زمان مورد نیاز جهت بهبود از حالت غیرفعال پس از رپلاریزاسیون نیز وابسته به پتانسیل غشایی استراحت می‌باشد. در صورت عدم حضور دارو، بهبودی در پتانسیل استراحت طبیعی (۸۵- تا ۹۵- میلی‌ولت) طی کمتر از ۱۰ میلی‌ثانیه روی می‌دهد. سلول‌های دپلاریزه آهسته‌تر بهبود می‌یابند (به معیار لگاریتمی دقت کنید). در حضور داروهای بلوک‌کننده کانال‌های سدیمی، زمان مورد نیاز جهت بهبود افزایش می‌یابد ولی این افزایش در پتانسیل‌های دپلاریزه بسیار بیشتر از پتانسیل‌های منفی می‌باشد.)

کانال‌های سدیمی غیرفعال می‌شوند. با این وجود، مشخص شده است که چنین سلول‌های شدیداً دپلاریزه‌ای در شرایط افزایش نفوذپذیری کلسیم یا کاهش نفوذپذیری پتاسیم، پتانسیل‌های عمل ویژه‌ای تولید می‌کنند. این "پاسخ‌های آهسته" ـ کندی بخش صعودی پتانسیل عمل و هدایت الکتریکی ـ وابسته به یک جریان کلسیمی رو به داخل بوده و فعالیت الکتریکی طبیعی در گره‌های سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی را تشکیل می‌دهند، زیرا این بافت‌ها پتانسیل استراحت طبیعی در محدوده ۵۰- تا ۷۰- میلی‌ولت دارند. هم چنین، پاسخ‌های آهسته ممکن است در بعضی آریتمی‌ها، با اهمیت باشند.

فن‌آوری‌های مدرن زیست‌شناسی مولکولی و الکتروفیزیولوژی می‌توانند انواع متعدد کانال‌های کلسیمی وپتاسیمی را شناسایی کنند. یکی از تفاوت‌های این انواع، حساسیت به اثرات دارویی است، بنابراین ممکن است در آینده‌داروهای مؤثر بر انواع کانال‌ها ایجاد شوند.

## مکانیسم‌های انواع آریتمی

عوامل بسیاری می‌توانند سبب ایجاد آریتمی شده یا آن را تشدید کنند، که عبارتند از: ایسکمی، هیپوکسی، اسیدوز یا آلکالوز، اختلالات الکترولیت، مواجهه بیش از حد با کاتکولامین‌ها، تأثیرات سیستم خودکار، مسمومیت دارویی (مانند دیژیتالیس یا داروهای ضد آریتمی)، کشش بیش از حد الیاف عضلانی قلب و وجود بافت آسیب دیده یا بیمار. با این وجود، تمام آریتمی‌ها از ۱) اختلال در تولید تکانه، ۲) اختلال در هدایت تکانه یا ۳) هر دو منشأ می‌گیرند.

### اختلالات تولید تکانه

فاصله بین دپلاریزاسیون‌ها در یک سلول ضربان‌ساز، عبارت است از مجموع مدت زمان پتانسیل عمل و مدت زمان فاصله دیاستولی. کوتاه‌شدن هر یک از این زمان‌ها، سبب افزایش سرعت ضربان‌ساز می‌شود. زمان دیاستول (که مهم‌تر است) عمدتاً توسط شیب فاز ۴ دپلاریزاسیون (پتانسیل ضربان‌ساز) تعیین می‌گردد. فعالیت واگ و داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ با کم‌کردن شیب فاز ۴، سرعت طبیعی ضربان‌ساز را کند می‌کنند (همچنین، استیل کولین نیز حداکثر پتانسیل دیاستولی را منفی‌تر می‌کند). تسریع فعالیت ضربان‌ساز، اغلب با افزایش شیب فاز ۴ دپلاریزاسیون حاصل می‌شود که خود از هیپوکالمی،

## اساس مولکولی و ژنتیکی آریتمی‌های قلبی

در حال حاضر، امکان مشخص‌کردن اساس مولکولی بسیاری از آریتمی‌های قلبی مادرزادی و اکتسابی وجود دارد. بهترین نمونه، تاکی‌کاردی بطنی چند شکلی است که به عنوان torsade de pointes شناخته می‌شود (در شکل ۸-۱۴ نشان داده شده است) این تاکی‌کاردی با طولانی‌شدن فاصله QT (به خصوص در آغاز تاکی‌کاردی)، با سنکوپ و مرگ ناگهانی همراه است. این اختلال احتمالاً نمایانگر طولانی‌شدن پتانسیل عمل در حداقل بعضی سلول‌های بطنی باشد (شکل ۱-۱۴). از نظر تئوری، این اثر را می‌توان به افزایش جریان ورودی (به دست آوردن عملکرد)؛ و یا کاهش جریان خروجی (از دست‌دادن عملکرد) در طول مرحله کفه پتانسیل عمل نسبت داده شود. در حقیقت، مطالعات اخیر ژنتیک مولکولی، تا ۳۰۰ جهش متفاوت را حداقل در ۸ ژن کانال‌های یونی را شناسایی کرده‌اند که سبب سندرم مادرزادی QT طولانی (LQT) می‌شود. (جدول ۱-۱۴) و موتاسیون‌های متفاوت می‌توانند تظاهرات بالینی متفاوتی داشته باشند. جهش‌های از دست‌دادن عملکرد در ژن‌های کانال پتاسیم سبب کاهش جریان رپلاریزه‌کننده خروجی شده و مسئول زیرگونه‌های ۱ و ۲ و ۵ و ۶ و LQT ۷ می‌باشند. ژن‌های HERG و KCNE2 ($MiRP_1$) زیر واحدهای تأخیری سریع تصحیح‌کننده جریان پتاسیم ($I_{Kr}$) را کد می‌کنند، در حالی که زیر واحدهای تأخیری آهسته تصحیح‌کننده جریان پتاسیم ($I_{ks}$) توسط KCNQ1 و KCNE1 (mink) و تصحیح‌کننده جریان پتاسیمی رو به داخل ($I_{kir}$) توسط KCNJ2 کد می‌شوند. در مقابل، جهش‌های به دست آوردن عملکرد در ژن کانال سدیمی (SCN5A) یا ژن کانال کلسیمی (CACNA1c) سبب افزایش کفه جریان رو به داخل و به ترتیب مسئول انواع ۳ و LQT ۸ می‌باشند.

مطالعات ژنتیک مولکولی علت این که موارد مادرزادی و اکتسابی این سندرم می‌توانند تا این حد شبیه باشند را شناسایی کرده است. کانال پتاسیمی $I_{Kr}$ (که توسط HERG کد می‌شود)، توسط بسیاری از داروها (مانند کینیدین، سوتالول) یا اختلالات الکترولیتی (هیپوکالمی، هیپومنیزیمی، هیپوکلسمی) که آنها نیز سبب torsades de pointes می‌شوند مسدود شده یا تعدیل می‌گردد. بنابراین، در حال حاضر شناسایی مکانیسم‌های دقیق مولکولی انواع مختلف سندرم‌های LQT این امکان را فراهم آورده است که برای هر اختلال مولکولی معین درمان ویژه‌ای ایجاد شود. در حقیقت، گزارشات ابتدایی اظهار می‌کنند که مگزیلتین[1] که یک مسدودکننده کانال سدیمی است می‌تواند تظاهرات بالینی سندرم LQT مادرزادی نوع ۳ را تصحیح کند. احتمال دارد که torsades de pointes، از پتانسیل‌های تحریک شده‌ای منشأ بگیرد که از پس دپلاریزاسیون‌های زودرس بر می‌خیزند (شکل ۵-۱۴) بنابراین، هدف از درمان تصحیح هیپوکالمی، حذف پتانسیل‌های تحریک شده (مثلاً با استفاده از مسدودکننده‌های $\beta$ یا منیزیم) یا کوتاه‌کردن پتانسیل عمل (مثلاً با افزایش ضربان قلب با استفاده از ایزوپروترنول یا قراردادن ضربان‌ساز) یا تمام موارد فوق باشد.

اصول مولکولی بسیاری از آریتمی‌های قلبی مادرزادی دیگر که با مرگ ناگهانی نیز همراهند، اخیراً شناسایی شده است. ۳ فرم از سندرم QT کوتاه شناخته شده است که به جهش‌های عملکردی در ۳ ژن متفاوت کانال پتاسیمی (KCNJ2, KCNQ1, KCNH2) مربوطند. تاکی‌کاردی بطنی چند شکلی ناشی از کاتکولامین‌ها، بیماری است که با سنکوپ ناشی از استرس یا هیجان مشخص می‌شود و می‌تواند با جهش‌های ژنتیکی در ۲ پروتئین مختلف در شبکه سارکوپلاسمی که هموئوستاز داخل سلولی کلسیم را کنترل می‌کنند، ایجاد شود. جهش در ۲ ژن متفاوت کانال‌های یونی (SCN5A, HCN4) به انواع مادرزادی سندرم سینوس بیمار[2] مربوط می‌باشند. سندرم بروگادا[3] (که با فیبریلاسیون بطنی همراه با صعود پایدار قطعه ST مشخص می‌شود) و نیز اختلال هدایتی قلبی پیشرونده[4] (PCCD) (که مشخصه آن اختلال هدایت در سیستم هیس ـ پورکنژ و انسداد دسته راست یا چپ است که به انسداد کامل دهلیزی بطنی می‌انجامد)، با جهش‌های از دست‌دادن عملکرد متعددی در ژن کانال سدیمی (SCN5A) همراهند. حداقل یک فرم فیبریلاسیون دهلیزی خانوادگی توسط یک جهش عملکردی در ژن کانال پتاسیمی (KCNQ1) ایجاد می‌شود.

1- Mexiletine
2- Sick sinus syndrome
3- Brugada syndrome
4- Progressive cardiac conduction disorder

جدول ۱-۱۴ اصول مولکولی و ژنتیکی بعضی آریتمی‌های قلبی

| نوع | کروموزوم مربوطه | ژن معیوب | کانال یونی یا پروتئین تحت تأثیر | نتیجه |
|---|---|---|---|---|
| LQT-1 | 11 | KCNQ1 | $I_{Ks}$ | LF |
| LQT-2 | 7 | KCNH2 (HERG) | $I_{Kr}$ | LF |
| LQT-3 | 3 | SCN5A | $I_{Na}$ | GF |
| LQT-4 | 4 | Ankyrin-B[1] | | LF |
| LQT-5 | 21 | KCNE1 (mink) | $I_{Ks}$ | LF |
| LQT-6 | 21 | KCNE2 (MiRP1) | $I_{Kr}$ | LF |
| LQT-7[2] | 17 | KCNJ2 | $K_{Kir}$ | LF |
| LQT-8[3] | 12 | CACNIC | $I_{Ca}$ | LF |
| SQT-1 | 7 | KCNH2 | $I_{Kr}$ | GF |
| SQT-2 | 11 | KCNQ1 | $I_{Ks}$ | GF |
| SQT-3 | 17 | KCNJ2 | $I_{Kir}$ | GF |
| CPVT-1[4] | 1 | hRyR2 | گیرنده ریانودین | GF |
| CPVT-2 | 1 | CASQ2 | کلسکوئسترین | LF |
| سندرم سینوس بیمار | 15 یا 3 | HCN4 or SCN5A[5] | | LF |
| سندرم Brugada | 3 | SCN5A | $I_{Na}$ | LF |
| PCCD | 3 | SCN5A | $I_{Na}$ | LF |
| فیبریلاسیون دهلیزی فامیلیال | 11 | KCNQ1 | $I_{Ks}$ | GF |

۱. آنکیرین‌ها، پروتئین‌های درون سلولی هستند که با پروتئین‌های ناقل مختلفی از جمله کانال‌های $Na^+$، $Na^+/K^+$ ATPase، کانال‌های مبادله $Na^+/Ca^{2+}$ و آزاد کننده $Ca^{2+}$ همراهی دارند.

۲. به عنوان سندرم آندرسن (Andersen syndrome) نیز شناخته شده است.

۳. به عنوان سندرم تیموتی (Timothy syndrome) نیز شناخته شده است و با اختلال عملکرد عضوی متعدد از جمله اوتیسم (autism) همراه است.

۴. CPVT، تاکی‌کاردی بطنی چند شکل ناشی از کاتکولامین‌ها، جهش‌هایی در کانال آزاد کننده $Ca_{2+}$ ریانودینی یا پروتئین بافری $Ca^{2+}$، کلسکوئسترین (Calsequestrin)، ممکن است به افزایش نشت $Ca_{2+}$ از شبکه سارکوپلاسمی یا افزایش آزادشدن $Ca^{2+}$ در طول تحریک آدرنرژیک منجر شده و سبب آریتمی تحریک شده گردد.

۵. HCN4 یک جریان ضربان‌ساز در سلول‌های گره سینوسی دهلیزی را کد می‌کند، موتاسیون‌های ژن کانال سدیمی (SCN5A) سبب نقائص هدایتی می‌شود.

GF= به‌دست آوردن عملکرد؛ LF= از دست‌دادن عملکرد؛ LQT= سندرم QT طولانی؛ PCCD= اختلال هدایتی قلبی پیشرونده؛ SQT= سندرم QT کوتاه

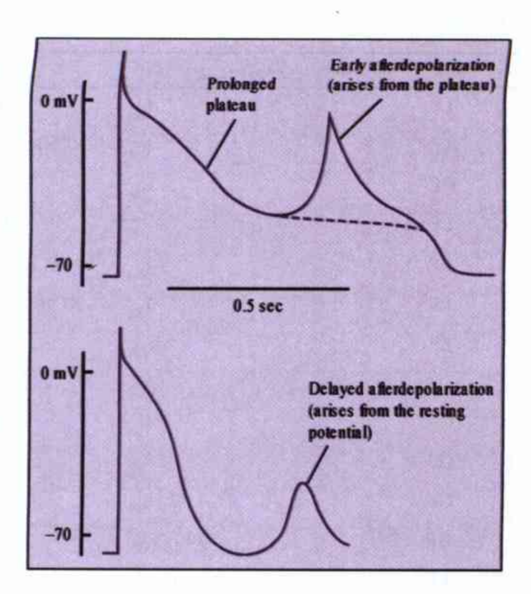
تحریک گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک، داروهای کرونوتروپیک مثبت، کشش الیاف عضلانی، اسیدوز و دپلاریزاسیون‌های نسبی حاصل از جریان‌های محل آسیب دیده، ناشی می‌شود.

ضربان‌سازهای تأخیری (سلول‌هایی که فاز ۴ دپلاریزاسیون آنها حتی در حالت عادی کند است مانند بعضی از الیاف پورکنژ) استعداد به خصوصی در تسریع ضربانات از طریق مکانیسم‌های فوق‌الذکر دارند. با این وجود، تمام سلول‌های قلبی از جمله سلول‌های دهلیزی و بطنی که در حالت عادی خاموشند، اگر تحت شرایط مناسب دپلاریزه شوند (به ویژه اگر هیپوکالمی نیز وجود داشته باشد)، ممکن است فعالیت ضربان‌سازی مکرر از خود بروز دهند.

دپلاریزاسیون‌های متعاقب (شکل ۵-۱۴) دپلاریزاسیون‌های ناپایداری هستند، که فاز ۳ (**دپلاریزاسیون‌های متعاقب زودرس[1] EAD**) یا فاز ۴ (**دپلاریزاسیون‌های متعاقب تأخیری[2] DAD**) را مختل می‌کنند. EADها معمولاً در ضربان‌های قلبی کند، تشدید شده و

1- Early afterdepolarizations

2- Delayed afterdepolarizations




**شکل ۵-۱۴.** دو نوع فعالیت غیرطبیعی، پس دپلاریزاسیون‌های زودرس (بالا) و تأخیری (پایین). در هر دو مورد، دپلاریزاسیون‌های غیرعادی در طول پتانسیل عمل طبیعی یا پس از آن ایجاد می‌شوند. بنابراین اغلب به عنوان خودکاری تحریک شده خوانده می‌شوند، بدین معنی که برای شروع خود نیاز به یک پتانسیل عمل عادی دارند.

به نظر می‌رسد سبب ایجاد آریتمی‌های مرتبط با QT طولانی شوند. (کادر: اصول مولکولی و ژنتیکی آریتمی‌های قلبی را ببینید) از طرف دیگر DADها اغلب زمانی رخ می‌دهند که کلسیم درون سلولی افزایش یابد (فصل ۱۳ را ببینید). این پتانسیل‌ها با ضربان‌های قلبی سریع تشدید شده و به نظر می‌رسد مسئول بعضی از آریتمی‌های مرتبط با کاتکولامین‌ها، افزایش دیژیتالیس و ایسکمی میوکارد باشند.

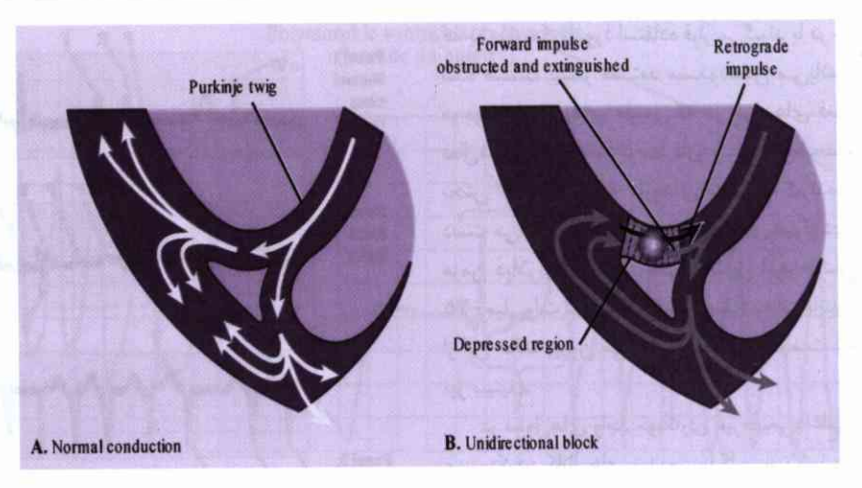
## اختلالات هدایت تکانه

کاهش شدید هدایت، ممکن است سبب **انسدادهای** ساده‌ای چون انسداد گره دهلیزی بطنی یا انسداد شاخه دسته‌ای[1] شود. از آنجا که کنترل پاراسمپاتیکی هدایت دهلیزی ـ بطنی غالب است، گاهی انسداد نسبی دهلیزی ـ بطنی با آتروپین برطرف می‌شود. دیگر اختلال هدایتی شایع، **ورود مجدد**[2] (که به عنوان حرکت دورانی نیز شناخته می‌شود) است که در آن یک ایمپالس مجدداً وارد برخی نواحی قلبی شده و آنها را بیش از یک بار تحریک می‌کند (شکل ۶-۱۴).

مسیر تکانه ورود مجدد ممکن است محدود به نواحی بسیار کوچکی باشد (مثلاً در گره دهلیزی بطنی یا نزدیک آن) یا بخش‌های وسیعی از جداره‌های دهلیزی یا بطنی را درگیر کند. بعضی از فرم‌های ورود مجدد مسیر آناتومیکی بسیار مشخصی دارند. به عنوان مثال در سندرم ولف ـ پارکینسون ـ وایت[3]، مدار ورود مجدد شامل بافت دهلیزی، گره AV، بافت بطنی و یک راه ارتباطی فرعی دهلیزی ـ بطنی (باندل‌های کنت[4]، یک راه فرعی) است. در سایر موارد (مثلاً فیبریلاسیون دهلیزی یا بطنی) بسته به خصوصیات متنوع بافت قلبی ممکن است مدارهای ورود مجدد متعدد در مسیرهای کاملاً تصادفی در قلب پراکنده باشند. به علاوه، تکانه در حال چرخش اغلب "تکانه‌های دختری"[5] را ایجاد می‌کند که می‌توانند به سایر مناطق قلب منتشر شوند. بسته به این که تکانه قبل از بین‌رفتن، چند دور مسیر را طی می‌کند، آریتمی ممکن است به صورت یک یا چند ضربان اضافه یا یک تاکی‌کاردی پایدار بروز نماید.

جهت ایجاد ورود مجدد، همان گونه که در شکل ۶-۱۴ بیان شده است، ۳ شرط باید هم زمان وجود داشته باشد. ۱) باید مانعی (آناتومیکی یا فیزیولوژیک) در برابر هدایت یکنواخت وجود داشته باشد و بنابراین مداری ایجاد شود که موج ورود مجدد بتواند در اطراف مانع منتشر شود. ۲) باید در بعضی نقاط مدار انسداد یک‌طرفه وجود داشته باشد. بدین معنی که هدایت باید در یک مسیر توقف شده اما در مسیر مقابل ادامه یابد (همان گونه که در شکل ۶-۱۴ نشان داده شده است، تکانه می‌تواند با در بر گرفتن بافت دپلاریزه شده بیشتر، تدریجاً کاهش یابد تا این که در نهایت مسدود شود (فرآیندی که به عنوان هدایت تحلیل رونده[6] شناخته می‌شود) و ۳) زمان هدایتی در مدار باید به اندازه کافی طولانی باشد تا تکانه رو به عقب در حین تحریک ناپذیری وارد بافت نشود. بدین معنا که زمان هدایتی باید بیشتر از زمان تحریک ناپذیری مؤثر باشد. این مطلب اهمیت دارد که ورود مجدد، وابسته به هدایتی است که معمولاً در نتیجه آزار یا ایسکمی تا حد بحرانی سرکوب شده باشد. اگر سرعت هدایتی بیش از حد کند باشد، به جای انسداد یک‌طرفه، انسداد دوطرفه رخ می‌دهد و اگر تکانه ورود مجدد بیش از حد ضعیف باشد، هدایت متوقف شده یا تکانه به حدی دیر می‌رسد که با تکانه طبیعی بعدی برخورد می‌کند. از طرف دیگر، اگر تکانه بیش از حد تند باشد (یعنی تقریباً طبیعی) به جای انسداد یک‌طرفه، انسداد دوطرفه رخ خواهد داد. حتی در صورت انسداد یک‌طرفه، اگر تکانه با سرعت بیش از حد

1- Bundle branch
2- Reentry
3- Wolff-parkinson-white
4- Bundle of kent
5- Doughter impulse
6- Remental conduction




**شکل ۶-۱۴.** نمای شماتیک یک مدار ورود مجدد که می‌تواند در شاخه‌های منشعب کوچک سیستم پورکنژ در محل ورود به جدار بطن ایجاد شود. **A.** در حالت عادی، تحریک الکتریکی در اطراف مدار منشعب شده، به شاخه‌های بطنی منتقل می‌شود و در انتهای دیگر مدار به علت برخورد تکانه‌ها از بین می‌رود. **B.** یک ناحیه انسداد یک طرفه در یکی از شاخه‌ها ایجاد شده و مانع انتقال رو به جلو تکانه در محل انسداد می‌شود اما تکانه رو به عقب در صورتی که بافت تحریک‌پذیر بیابد (یعنی بافتی که دورهٔ تحریک ناپذیری آن کوتاه‌تر از زمان هدایتی باشد)، می‌تواند در محل انسداد گسترش یابد. سپس این تکانه، بافتی را که قبلاً از آن عبور کرده، مجدداً تحریک می‌کند و یک آریتمی ورود مجدد ایجاد می‌شود.

در اطراف مانع طی مسیر کند، به بافتی می‌رسد که هنوز تحریک‌ناپذیر است. اشکال الکتروکاردیوگرام آریتمی‌های مهم در شکل‌های ۷-۱۴ و ۸-۱۴ نشان داده شده است).

کندشدن هدایت می‌تواند به علت کاهش جریان سدیم، کلسیم (به خصوص در گره دهلیزی ـ بطنی) یا هر دو باشد. داروهایی که ورود مجدد را از بین می‌برند معمولاً از طریق کندترکردن هدایت تضعیف شده (با انسداد جریان سدیم یا کلسیم) و ایجاد انسداد دوطرفه عمل می‌کنند. از نظر تئوری، تسریع هدایت (با افزایش جریان سدیم یا کلسیم) نیز مؤثر خواهد بود، اما تنها تحت شرایط بسیار ویژه‌ای این مکانیسم، عمل داروهای موجود را توجیه می‌کند.

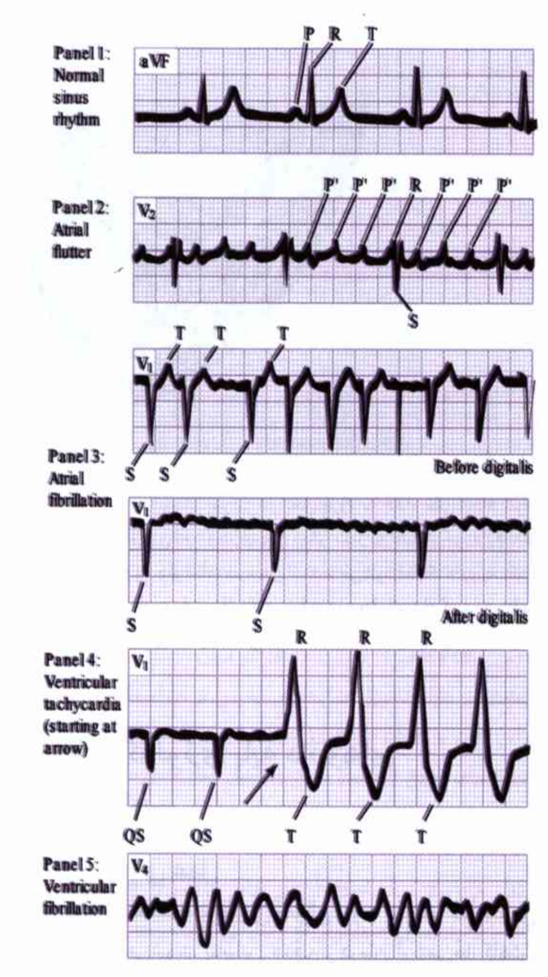
طولانی‌کردن (یا کوتاه‌کردن) زمان تحریک ناپذیری نیز ممکن است شانس ورود مجدد را کم‌تر کند. هر چه زمان تحریک ناپذیری در بافت نزدیک انسداد طولانی‌تر باشد، شانس این که آن بافت در زمان رسیدن تکانه ورود مجدد، هنوز تحریک ناپذیر باشد، بیشتر است (بالعکس، هر چه زمان تحریک ناپذیری در محل تضعیف شده کوتاه‌تر باشد، احتمال انسداد یک‌طرفه کم‌تر است). بنابراین افزایش پراکندگی تحریک ناپذیری در بافت‌ها یکی از علل ورود مجدد است و داروها ممکن است با کاهش این پراکندگی، آریتمی‌ها را سرکوب کنند.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای ضد آریتمی

### مکانیسم‌های عمل

آریتمی‌ها از فعالیت غیرطبیعی ضربان‌ساز یا انتشار غیرطبیعی تکانه ناشی می‌شوند. بنابراین هدف از درمان آریتمی‌ها، کاهش فعالیت ضربان‌ساز نابجا و تعدیل هدایت یا تحریک ناپذیری در مدارهای ورود مجدد جهت غیر فعال‌کردن حرکت دورانی است. مکانیسم‌های فارماکولوژیکی عمده‌ای که در حال حاضر جهت نیل به این اهداف موجودند عبارتند از: ۱) انسداد کانال سدیمی ۲) انسداد اثرات خودکار سمپاتیکی در قلب ۳) افزایش دوره تحریک ناپذیری مؤثر و ۴) انسداد کانال کلسیمی.

داروهای ضد آریتمی، خودکاری ضربان‌سازهای نابجا را بیش از گره سینوسی دهلیزی کاهش می‌دهند. این داروها هدایت و تحریک‌پذیری را نیز کاهش داده و زمان تحریک‌ناپذیری را در بافت دپلاریزه بیش از بافتی که به طور طبیعی پلاریزه شده است افزایش می‌دهند. اثر اخیر عمدتاً با انسداد انتخابی کانال‌های سدیمی یا کلسیمی سلول‌های دپلایزه صورت می‌پذیرد (شکل ۹-۱۴). داروهای مسدودکننده کانالی که در درمان مفیدند به سادگی به کانال‌های فعال شده (طی فاز صفر) یا غیرفعال شده (طی فاز ۲) متصل می‌شوند اما به کانال‌های در حال استراحت




**شکل ۷-۱۴.** الکتروکاردیوگرام ریتم سینوسی طبیعی و برخی از آریتمی‌های رایج، موج‌های اصلی (P, Q, R, S, T) در هر کدام از اشکال الکتروکاردیوگراف به جز بخش ۵، که در آن فعالیت الکتریکی کاملاً به هم ریخته و هیچ کدام از این موج‌ها قابل تشخیص نیست، نشان داده شده است.

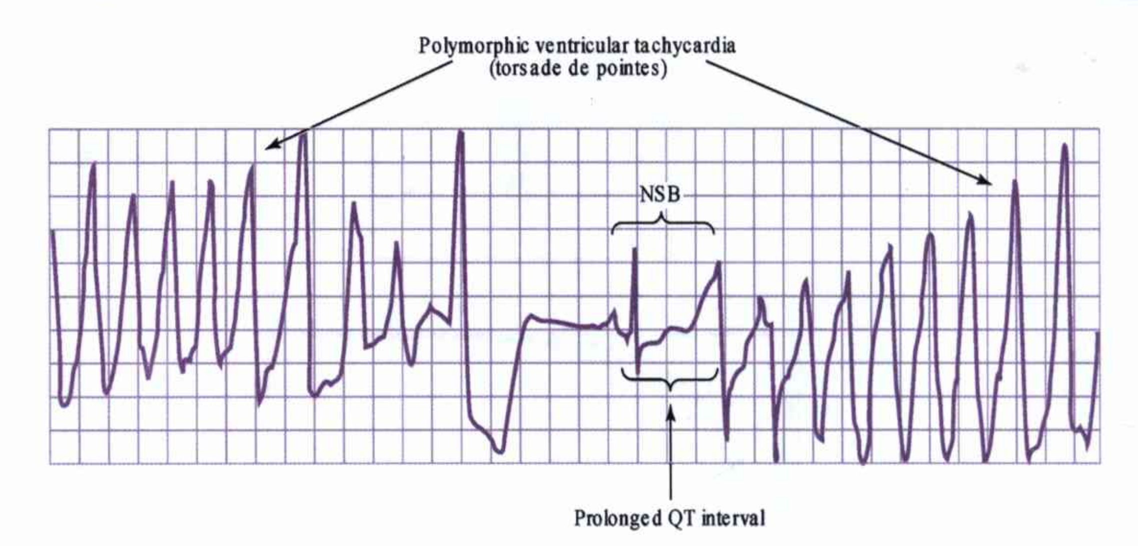
اصلاً متصل نشده یا اتصال آن‌ها ضعیف می‌باشد. بنابراین، این داروها فعالیت الکتریکی را در زمان تاکی‌کاردی سریع (که کانال‌های بسیاری در واحد زمان فعال و غیرفعال می‌شوند) یا کاهش قابل ملاحظه‌ای در پتانسیل استراحت ایجاد شده باشد(که کانال‌های غیر فعال شده بسیاری در حین استراحت وجود دارد) مسدود می‌کنند. این نوع عمل دارو اغلب **وابسته به مصرف**[1] یا **وابسته به وضعیت**[2] خوانده می‌شود، به این معنی که کانال‌هایی که به طور مکرر مورد استفاده قرار می‌گیرند یا در حالت غیرفعال شده هستند، بیشتر مستعد مسدودشدن می‌باشند. کانال‌های موجود در سلول‌های طبیعی که در چرخه‌های فعال‌شدن ـ غیر فعال‌شدن طبیعی خود توسط دارو مسدود می‌شوند، به سرعت در بخش استراحت چرخه، داروهای متصل به گیرنده‌های خود را از دست می‌دهند (شکل ۹-۱۴). کانال‌های میوکاردی که به طور مزمن دپلاریزه می‌شود (یعنی پتانسیل استراحتشان مثبت‌تر از ۷۵- میلی‌ولت است)، اگر هم از انسداد نجات یابند، بسیار آهسته از این حالت بیرون می‌آیند (نمودار سمت راست شکل ۴-۱۴ را نیز ببینید).

در سلول‌های واجد خودکاری غیرطبیعی، اغلب این داروها با مسدودکردن کانال‌های سدیمی یا کلسیمی، شیب فاز ۴ را کم کرده و بنابراین نسبت نفوذپذیری سدیم (یا کلسیم) به پتاسیم را کاهش می‌دهند. در نتیجه پتانسیل غشا در فاز ۴ نزدیک‌تر پتانسیل تعادل پتاسیم تثبیت می‌شود. به علاوه بعضی داروها می‌توانند آستانه را افزایش دهند (آن را مثبت‌تر کنند). داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک با انسداد عمل کرونوتروپیک مثبت نوراپی‌نفرین در قلب، به طور غیرمستقیم شیب فاز ۴ را کاهش می‌دهند.

در آریتمی‌های ورود مجدد که وابسته به تضعیف بحرانی هدایت هستند، اکثر داروهای ضدآریتمی با یک یا هر دو مکانیسم ذیل، هدایت را کندتر می‌کنند: ۱) کاهش تعداد کانال‌های مسدود نشده در دسترس، در وضعیت پایدار و در نتیجه کاهش جریان‌های تحریکی به مقداری پایین‌تر از سطح مورد نیاز برای انتشار، (شکل ۴-۱۴ سمت چپ) و ۲) افزایش زمان بازگشت در کانال‌هایی که هنوز قادرند به حالت استراحت و قابل دسترس برسند و مدت زمان تحریک ناپذیری مؤثر را افزایش می‌دهد (شکل ۴-۱۴ ـ سمت راست). بنابراین، اکستراسیستول‌های زودرس هرگز قادر به انتشار نیستند، اما تکانه‌های بعدی، آهسته‌تر سنتز شده و قادرند انسداد هدایتی دوطرفه ایجاد کنند.

داروهای ضد آریتمی با این مکانیسم‌ها می‌توانند خودکاری نابجا و هدایت غیرطبیعی را در سلول‌های دپلاریزه سرکوب کنند (آنها را از نظر الکتریکی خاموش سازند)، در حالی که کم‌ترین تأثیر را بر فعالیت الکتریکی بخش‌هایی از قلب که به طور طبیعی دپلاریزه شده‌اند خواهند داشت. با این وجود، این داروها با افزایش دوز، هدایت را در بافت طبیعی نیز سرکوب کرده و در نهایت به ایجاد آریتمی‌های ناشی از دارو[3] می‌انجامند. به علاوه

1- Use dependent
2- State dependent
3-Drug-induce




**شکل ۸-۱۴.** الکتروکاردیوگرام بیمار مبتلا به سندرم QT طولانی که در طول دو اپیزود از آریتمی Torsades de pointes گرفته شده است. تاکیکاردی بطنی چندشکلی در ابتدای ارزیابی و مکث خودبخودی در میان شکل دیده می‌شود. ضربان سینوسی طبیعی منفرد (NSB)[1] که به دنبال آن فاصله QT بسیار طولانی بروز کرده و نهایتاً به دنبال آن اپیزود دیگری از تاکیکاردی بطنی نوع torsades دیده می‌شود. علایم معمول بیمار شامل سرگیجه و کاهش موقت سطح هوشیاری می‌باشد.

غلظتی از دارو که در شرایط آغاز درمان، درمانی (ضد آریتمی) محسوب می‌شود، ممکن است در ضربان‌های قلبی سریع (با افزایش ایجاد انسداد)، اسیدوز (با بازگشت آهسته‌تر از حالت انسداد ناشی از بسیاری از داروها)، هیپرکالمی یا ایسکمی، به صورت پیش آریتمی (ایجادکننده آریتمی) در آید.

## ■ داروهای ضد آریتمی ویژه

طرحی که در دسته‌بندی اعمال داروهای ضدآریتمی گسترده‌ترین کاربرد را دارد، شامل ۴ دسته است:

۱. عمل داروهای کلاس ۱، انسداد کانال سدیمی است. زیرگروه‌های مختلف، از نظر اعمال اثر بر طول پتانسیل عمل (APD)[2] و کینتیک انسداد کانال سدیمی، متفاوتند. داروهای کلاس 1A، APD را طولانی کرده و با کینتیک حد واسط از کانال جدا می‌شوند؛ داروهای کلاس 1B، APD را در بعضی بافت‌های قلب کوتاه کرده و با کینتیک سریع از کانال جدا می‌شوند، و داروهای کلاس 1C، تأثیر اندکی بر APD داشته و با کینتیک آهسته از کانال جدا می‌شوند.

۲. داروهای کلاس ۲، سمپاتولیتیک بوده و فعالیت $\beta$ آدرنرژیک را در قلب کاهش می‌دهند.

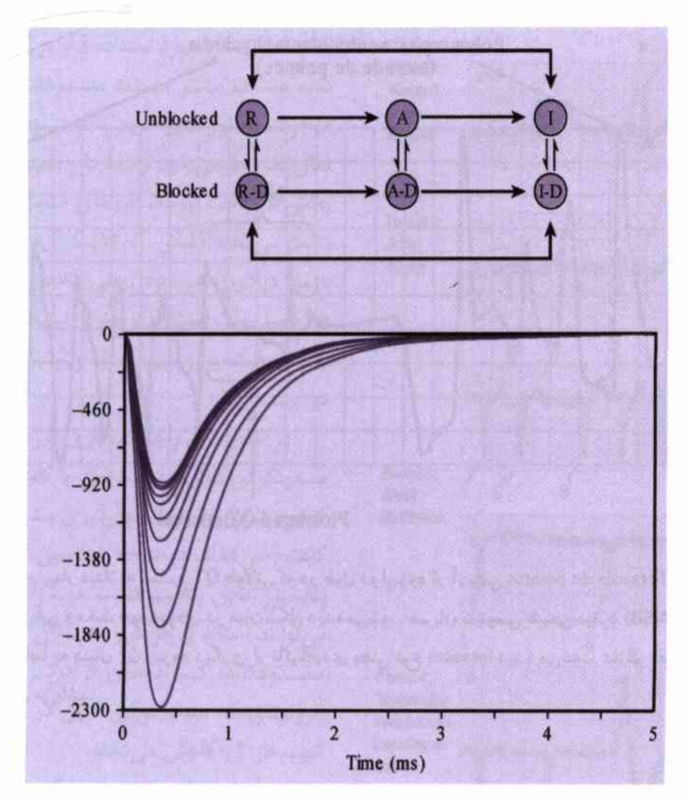
۳. عمل داروهای کلاس ۳ با افزایش مدت APD تظاهر می‌یابد. اکثر داروهای واجد چنین اثری، جزء سریع تصحیح‌کننده تأخیری جریان پتاسیم[3] ($I_{kr}$) را مسدود می‌کنند.

۴. عمل داروهای کلاس ۴، انسداد جریان کلسیمی قلب است. این عمل سبب کندشدن هدایت در نواحی می‌شود که بخش صعودی پتانسیل عمل در آن نواحی وابسته به کلسیم است (مانند گره سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی).

یک دارو ممکن است واجد اعمال مربوط به چند کلاس دارویی باشد که با اثرات آن بر غشأ و الکتروکاردیوگرام مشخص می‌شود (جداول ۲-۱۴ و ۳-۱۴). به عنوان مثال، آمیودارون عمل هر ۴ کلاس دارویی را دارا می‌باشد. داروها معمولاً براساس کلاس عملکردی غالب خود مورد بحث قرار می‌گیرند. بعضی داروهای ضد آریتمی خاص مانند آدنوزین و منیزیوم به سادگی در این دسته‌بندی قرار نمی‌گیرند و جداگانه شرح داده می‌شوند.

---

1- Single normal sinus
2- Action potential duration
3- Delayed rectifier potassium current




**شکل ۹-۱۴.** بلوک وابسته به وضعیت و فرکانس کانال‌های سدیمی در حضور داروهای ضدآریتمی. **بالا:** نمای مکانیسم عمل سرکوب‌کنندگی انتخابی داروهای ضد آریتمی بر کانال‌های سدیمی. بخش بالایی شکل، جمعیتی از کانال‌ها را نشان می‌دهد که چرخه فعالیت خود را در یک پتانسیل عمل در غیاب داروها طی می‌کند: R (در حال استراحت)، A (فعال شده) و I (غیر فعال شده) بازگشت به حالت اول از طریق مسیر R-I صورت می‌پذیرد. داروهای ضدآریتمی (D) که با انسداد کانال‌های سدیمی عمل می‌کنند، می‌توانند به گیرنده‌های خود در کانال‌ها متصل شده (همان گونه که با پیکان‌های افقی نشان داده شده است) و مجموعه‌های دارو ـ کانال را ایجاد کنند (که به صورت R-D، A-D و I-D نشان داده شده‌اند). اتصال داروها به گیرنده‌ها، بسته به حالت کانال متفاوت است. بسیاری از مسدودکننده‌های کانال سدیمی به گیرنده کانال فعال و غیرفعال بسیار بیشتر از اتصال به کانال در حال استراحت متصل می‌شوند، به علاوه رهایی از حالت I-D به R-D آهسته‌تر از رهایی از I به R است. در نتیجه، فعالیت سریع (فعال‌شدن و غیرفعال‌شدن‌های بیشتر) و دپلاریزاسیون پتانسیل استراحت (وجود کانال‌های بیشتر در حالت I) به نفع انسداد کانال‌ها و سرکوب انتخابی سلول‌های آریتمی زا خواهد بود. **پایین:** کاهش پیوسته جریان رو به داخل سدیم، کاستن رو به عقب (downward deflection)، در حضور مشتق لیدوکائین. منحنی بزرگ‌تر، جریان سدیمی اولیه است که در مرحله دپلاریزاسیون ولتاژ ایجاد شده است؛ دامنه‌های بعدی جریان سدیمی به طور پیوسته‌ای در اثر تجمع بلوک‌های قبلی و بلوک حین هر دپلاریزاسیون، به طور پیوسته کاهش می‌یابند.

## داروهای مسدودکننده کانال سدیمی (کلاس I)

داروها با اثرات بی‌حسی موضعی، کانال‌های سدیمی را بلوک کرده و جریان سدیمی ($I_{Na}$) را کاهش می‌دهند. این گروه، از قدیمی‌ترین انواع داروهای ضد آریتمی هستند که همچنان به گستردگی مورد استفاده قرار می‌گیرند.

## پروکائینامید (زیر گروه 1A)

### اثرات قلبی

پروکائین‌آمید[1] با کندکردن بخش صعودی پتانسیل عمل، هدایت را کند کرده و طول QRS را در ECG افزایش می‌دهد. این دارو، هم‌چنین، با انسداد غیراختصاصی کانال‌های پتاسیمی بر طول

1- Procainamide

**جدول ۲-۱۴ اثرات غشایی داروهای ضد آریتمی**

| دارو | بلوک کانال‌های سدیمی: سلول‌های طبیعی | بلوک کانال‌های سدیمی: سلول‌های دپلاریزه | دوره تحریک‌ناپذیری: سلول‌های طبیعی | دوره تحریک‌ناپذیری: سلول‌های دپلاریزه | بلوک کانال کلسیمی | اثر بر فعالیت گره ضربان‌ساز | فعالیت ضد سمپاتیکی |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| آدنوزین | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | + | ۰ | + |
| آمیودارون | + | +++ | ↑↑ | ↑↑ | + | ↓↓ | + |
| دیلتیازم | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | +++ | ↓↓ | ۰ |
| دیزوپیرامید | + | +++ | ↑ | ↑↑ | + | ↓ | ۰ |
| دوفتیلید | ۰ | ۰ | ↑ | ؟ | ۰ | ۰ | ۰ |
| درون‌دارون | + | + | na | na | + | na | + |
| اسمولول | ۰ | + | ۰ | na | ۰ | ↓↓ | +++ |
| فلکائینید | + | +++ | ۰ | ↑ | ۰ | ↓↓ | ۰ |
| ایبوتیلید | ۰ | ۰ | ↑ | ؟ | ۰ | ۰ | ۰ |
| لیدوکائین | ۰ | +++ | ↓ | ↑↑ | ۰ | ↓↓ | ۰ |
| مگزیلتین | ۰ | +++ | ۰ | ↑↑ | ۰ | ↓↓ | ۰ |
| پروکائینامید | + | +++ | ↑ | ↑↑↑ | ۰ | ↓ | + |
| پروپافنون | + | ++ | ↑ | ↑↑ | + | ↓↓ | + |
| پروپرانولول | ۰ | + | ↓ | ↑↑ | ۰ | ↓↓ | +++ |
| کینیدین | + | ++ | ↑ | ↑↑ | ۰ | ↓↓ | + |
| سوتالول | ۰ | ۰ | ↑↑ | ↑↑↑ | ۰ | ↓↓ | ++ |
| وراپامیل | ۰ | + | ۰ | ↑ | +++ | ↓↓ | + |
| ورناکالانت[1] | + | + | + | + | na | ۰ | na |

۱. در ایالات متحده آمریکا موجود نیست.

na= داده‌ای موجود نیست.

پتانسیل عمل می‌افزاید (عملکرد داروهای کلاس ۳). پروکائینامید ممکن است در سرکوب فعالیت ضربان‌سازهای نابجا نسبت به کینیدین تأثیر کم‌تری داشته باشد اما در انسدادکانال‌های سدیمی در سلول‌های دپلاریزه شده مؤثرتر است.

Procainamide

پروکائینامید، اثر تضعیف‌کنندگی مستقیم بر گره‌های سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی دارد که تعادل آنها [گرهها] تنها با انسداد واگی ناشی از دارو، اندکی به هم می‌خورد.

## اثرات خارج قلبی

پروکائینامید، خواص مسدودکننده عقده‌ای دارد. این اثر مقاومت عروق محیطی را کاهش داده و به خصوص در صورت مصرف داخل وریدی می‌تواند سبب افت فشارخون شود. با این وجود، در غلظت‌های درمانی، اثرات آن بر عروق محیطی نسبت به کینیدین کمتر غلبه دارد. افت فشارخون معمولاً با انفوزیون بسیار سریع پروکائینامید یا وجود اختلال عملکرد زمینه‌ای شدید بطن چپ همراه است.

## سمیت

اثرات زیان‌بار پروکائینامید بر قلب عبارتند از: طولانی‌شدن بیش از حد پتانسیل عمل، طولانی‌شدن فاصله QT و القا آریتمی torsades de pointes و سنکوپ. کندشدن بیش از حد هدایت

**جدول ۳-۱۴ مشخصات فارموکولوژیک بالینی داروهای ضد آریتمی**

| دارو | اثر بر سرعت گره SA | اثر بر دوره برگشت ـ ناپذیری گره AV | فاصله PR | دوره QRS | فاصله QT | مؤثر در آریتمی‌ها: فوق‌بطنی | مؤثر در آریتمی‌ها: بطنی | نیمه عمر |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| آدنوزین | ↓↑ | ↑↑↑ | ↑↑↑ | ۰ | ۰ | ++++ | ؟ | <۱۰s |
| آمیودارون | ↓↓[1] | ↑↑ | متغیر | ↑ | ↑↑↑↑ | +++ | +++ | چند هفته |
| دیلتیازم | ↑↓ | ↑↑ | ↑ | ۰ | ۰ | +++ | – | ۴-۸h |
| دیزوپیرامید | ↑↓[1,2] | ↑↓[2] | ↑↓[2] | ↑↑ | ↑↑ | + | +++ | ۷-۸h |
| دوفتیلید | ↓(؟) | ۰ | ۰ | ۰ | ↑↑ | ++ | هیچ | ۷h |
| درون‌دارون | | | | | ↑ | +++ | – | ۲۴h |
| اسمولول | ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ | ۰ | ۰ | + | + | ۱۰min |
| فلکائینید | هیچ، ↓ | ↑ | ↑ | ↑↑↑ | ۰ | +[3] | ++++ | ۲۰h |
| ایبوتیلید | ↓(؟) | ۰ | ۰ | ۰ | ↑↑ | ++ | ؟ | ۶h |
| لیدوکائین | هیچ[1] | هیچ | ۰ | ۰ | ۰ | هیچ[4] | +++ | ۱-۲h |
| مگزیلتین | هیچ[1] | هیچ | ۰ | ۰ | ۰ | هیچ | +++ | ۸-۲۰h |
| پروکائینامید | ↓[1] | ↑↓[2] | ↑↓[2] | ↑↑ | ↑↑ | + | +++ | ۳-۴h |
| پروپافنون | ↓،۰ | ↑ | ↑ | ↑↑↑ | ۰ | + | +++ | ۵-۷h |
| پروپرانولول | ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ | ۰ | ۰ | + | + | ۵h |
| کینیدین | ↑↓[1,2] | ↑↓[2] | ↑↓[2] | ↑↑ | ↑↑ | + | +++ | ۶h |
| سوتالول | ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ | ۰ | ↑↑↑ | +++ | +++ | ۷-۱۲h |
| وراپامیل | ↓↓ | ↑↑ | ↑↑ | ۰ | ۰ | +++ | – | ۷h |
| ورناکالانت | | ↑ | ↑ | | | +++ | – | ۲h |

۱. احتمالاً گره سینوسی بیمار را سرکوب می‌کند.
۲. اثرات ضد کولینرژیک و اثرات سرکوب کننده مستقیم.
۳. به ویژه در سندرم ولف ـ پارکینسون ـ وایت.
۴. احتمالاً در آریتمی‌های دهلیزی ناشی از دیژیتال‌ها مؤثر است.

نیز می‌تواند رخ دهد. این دارو می‌تواند آریتمی‌های جدیدی به وجود آورد.

پر دردسرترین عارضه جانبی درمان طولانی مدت با پروکائینامید، سندرمی شبیه لوپوس اریتماتو است که معمولاً با درد مفاصل و آرتریت همراه است. در بعضی بیماران، پلوریت[1]، پری‌کاردیت یا بیماری پارانشیم ریه نیز رخ می‌دهد. به ندرت لوپوس کلیوی توسط پروکائینامید القاء می‌گردد. در حین درمان طولانی مدت، تقریباً در تمام بیماران، اختلالات سرولوژیک (مثلاً افزایش تیتر آنتی‌بادی ضد هسته‌ای) ایجاد می‌شود. این اختلالات در صورتی که بی‌علامت باشند، اندیکاسیون قطع درمان دارویی نیستند. تقریباً یک‌سوم بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت با پروکائینامید قرار می‌گیرند، این علائم برگشت‌پذیر مرتبط با لوپوس را تجربه می‌کنند.

سایر عوارض جانبی عبارتند از: تهوع، اسهال (حدود ۱۰٪ موارد)، راش، تب، هپاتیت (کمتر از ۵٪) و آگرانولوسیتوز (حدود ۰/۲٪).

## فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

تجویز داخل وریدی یا داخل عضلانی پروکائینامید بی‌خطر بوده و از راه خوراکی نیز به خوبی جذب می‌شود. یکی از متابولیت‌های آن (N- استیل پروکائینامید، NAPA) جزء کلاس ۳ عملکردی می‌باشد. تجمع بیش از حد NAPA حین درمان با پروکائینامید به صورت torsades de pointes تظاهر می‌یابد (به خصوص در مبتلایان به نارسایی کلیوی). بعضی افراد به سرعت پروکائینامید را استیله کرده و سطوح بالایی از NAPA ایجاد می‌کنند. به نظر می‌رسد سندرم لوپوس در این بیماران شیوع کمتری داشته باشد.

1- Pleuritis

پروکائینامید از طریق متابولیسم کبدی به NAPA تبدیل و از راه کلیه حذف می‌گردد. نیمه عمر آن تنها ۴-۳ ساعت است که این مطلب استفاده از آن در چند نوبت یا به صورت فرآورده‌های آهسته رهش (روش معمول) را ضروری می‌نماید. NAPA توسط کلیه‌ها حذف می‌گردد. بنابراین در مبتلایان به نارسایی کلیوی باید از دوز مصرفی پروکائینامید کاسته شود. کاهش حجم توزیع و کلیرانس کلیوی که در ارتباط با نارسایی قلبی می‌باشد، نیز نیازمند کاهش دوز مصرفی است. نیمه عمر NAPA به طور قابل ملاحظه‌ای طولانی‌تر از پروکائینامید است و در نتیجه بسیار آهسته‌تر تجمع می‌یابد. بنابراین، اندازه‌گیری سطوح پلاسمایی پروکائینامید و NAPA هر دو، به خصوص در مبتلایان به اختلال گردش خون یا کلیه اهمیت دارد.

در صورت نیاز به اثر سریع پروکائینامید، می‌توان تا ۱۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با سرعت ۰/۳mg/kg/min یا کمتر را به شکل دوز بارگذاری[1] تجویز نمود. سپس دوز نگهدارنده ۵-۲mg/min تجویز شده و سطوح پلاسمایی دارو به دقت پایش می‌گردد. خطر عوارض گوارشی (GI) یا قلبی در غلظت‌های پلاسمایی بیش از ۸mcg/mL یا غلظت NAPA بیش از ۲۰mcg/mL افزایش می‌یابد.

جهت کنترل آریتمی‌های بطنی، دوز کلی پروکائینامید مورد نیاز ۵g/d-۲ است. در بعضی بیماران که مقادیر بالایی از NAPA در آنها تجمع می‌یابد و نیز در بیماران با اختلال کلیوی که دفع پروکائینامید کند شده است، تجویز دارو در دفعات کمتر نیز میسر است.

## کاربرد درمانی

پروکائینامید علیه اکثر آریتمی‌های دهلیزی و بطنی مؤثر است. با این وجود، بسیاری از پزشکان به علت نیاز به استفاده از آن در چند نوبت و شیوع اثرات مرتبط با لوپوس از درمان طولانی‌مدت با آن اجتناب می‌کنند. پروکائینامید در اکثر مراکز مراقبت‌های ویژهٔ قلبی (CCU)، داروی انتخابی دوم یا سوم (پس از لیدوکائین یا آمیودارون[2]) جهت درمان آریتمی‌های بطنی پایدار همراه با انفارکتوس حاد میوکارد می‌باشد.

# کینیدین (زیر گروه 1A)

## اثرات قلبی

کینیدین[3] اعمالی مشابه پروکائینامید دارد یعنی با انسداد کانال‌های سدیمی، بخش صعودی پتانسیل عمل و هدایت را کند کرده و طول QRS در ECG را افزایش می‌دهد. هم چنین، این دارو، با انسداد غیراختصاصی کانال‌های پتاسیمی بر طول پتانسیل عمل می‌افزاید. عوارض آن بر قلب عبارتند از: طولانی‌شدن بیش از حد فاصله QT و القا آریتمی torsades de pointes. همچنین غلظت‌های سمی کینیدین سبب انسداد بیش از حد کانال‌های سدیمی همراه با کندی هدایت در سراسر قلب می‌گردند.

Quinidine

## اثرات خارج قلبی

عوارض جانبی گوارشی مانند اسهال، تهوع و استفراغ در یک‌سوم تا نیمی از بیماران دیده می‌شود. سندرمی مشتمل بر سردرد، گیجی و وزوز گوش (**سینکونیسم**[4]) در غلظت‌های سمی دارو مشاهده می‌شود. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک یا ایمونولوژیک از جمله ترومبوسیتوپنی، هپاتیت، ادم آنژیونورتیک و تب به ندرت مشاهده می‌گردند.

## فارماکوکینتیک و کاربرد درمانی

کینیدین، به سهولت از دستگاه گوارش جذب و توسط متابولیسم کبدی، حذف می‌گردد. امروزه این دارو به علت عوارض شدید قلبی و خارج قلبی و همچنین به علت در دسترس بودن سایر داروهای ضد آریتمی که بهتر تحمل می‌شوند، کمتر مورد مصرف قرار می‌گیرد.

# دیزوپیرامید (زیرگروه 1A)

## اثرات قلبی

اثرات دیزوپیرامید[5] بسیار شبیه به پروکائینامید و کینیدین می‌باشد. اثرات قلبی ضدموسکارینی آن حتی از کینیدین نیز بارزتر است. بنابراین، در درمان فلاتر یا فیبریلاسیون دهلیزی، یک داروی کندکننده هدایت دهلیزی بطنی نیز باید همراه با آن تجویز گردد.

1- Loading dose
2- amiodarone
3- Quinidine
4- Cinchonism
5- Disopyramide

Disopyramide

## سمیت

غلظت‌های سمی دیزوپیرامید می‌تواند زمینه‌ساز تمام اختلالات الکتروفیزیولوژیکی باشد که در مورد کینیدین شرح داده شد. دیزوپیرامید به علت اثر اینوتروپیک منفی خود، ممکن است در بیمارانی که از قبل ضعف عملکرد بطن چپ داشته‌اند یا حتی بدون وجود اختلال زمینه‌ای، سبب نارسایی قلبی شود. به همین دلیل، دیزوپیرامید به عنوان داروی ضد آریتمی خط اول در ایالات متحده آمریکا استفاده نمی‌شود. این دارو نباید در مبتلایان به نارسایی قلبی تجویز شود.

فعالیت شبه آتروپینی دیزوپیرامید مسئول اکثر عوارض جانبی علامتدار آن از جمله احتباس ادراری (اغلب اما نه منحصراً در بیماران مذکر با هیپرپلازی پروستات)، خشکی دهان، اختلال دید، یبوست و بدترشدن گلوکومی که از قبل وجود داشته است. از بین‌رفتن این آثار ممکن است نیازمند قطع دارو باشد.

## فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

دیزوپیرامید در ایالات متحده تنها جهت استفاده خوراکی موجود است. مقدار تجویزی خوراکی آن معمولاً ۱۵۰ میلی‌گرم، ۲ بار در روز است اما تا 1g/d نیز می‌تواند تجویز شود. در بیماران با اختلال عملکرد کلیوی، مقدار مصرفی آن باید کاهش داده شود. استفاده از مقادیر بارگذاری به خاطر خطر ایجاد نارسایی قلبی، توصیه نمی‌شود.

## کاربرد درمانی

گرچه نشان داده شده است که پروکائینامید در آریتمی‌های فوق بطنی مختلفی مؤثر است، اما در ایالات متحده آمریکا تنها جهت درمان آریتمی‌های بطنی تأیید شده است.

# لیدوکائین (زیر گروه 1B)

میزان بروز مسومیت با لیدوکائین[1] کم بوده و در آریتمی‌های همراه با انفارکتوس حاد میوکارد بسیار مؤثر است. این دارو تنها به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود.

Lidocaine

## اثرات قلبی

لیدوکائین با کینتیک سریع، کانال‌های سدیمی فعال و غیرفعال را مسدود می‌کند (شکل ۱۰-۱۴)، انسداد در حالت غیرفعال، بیشترین تأثیر را بر سلول‌های واجد پتانسیل عمل طولانی مانند سلول‌های پورکنژ و بطنی دارد تا سلول‌های دهلیزی. کینتیک سریع دارو در پتانسیل‌های استراحت طبیعی سبب رهایی از انسداد در فواصل بین پتانسیل‌های عمل و عدم تأثیر بر هدایت می‌گردد. افزایش غیرفعال شدن و کندترشدن کینتیک جداشدن دارو از کانال‌ها منجر به تضعیف انتخابی هدایت در سلول‌های دپلاریزه می‌شود. در ریتم سینوسی طبیعی اثر کمی در ECG دیده می‌شود.

## سمیت

لیدوکائین، یکی از مسدودکننده‌های کانال سدیمی است که کم‌ترین عوارض قلبی را دارد. اثرات آریتمی‌زائی مانند توقف گره سینوسی دهلیزی، بدترشدن اختلال هدایتی و آریتمی‌های بطنی در استفاده از لیدوکائین شایعند. لیدوکائین در مقادیر بالا به خصوص در بیمارانی که از قبل دچار نارسایی قلبی بوده‌اند، ممکن است سبب افت فشارخون گردد که بخشی از آن به علت تضعیف قدرت انقباضی میوکارد می‌باشد.

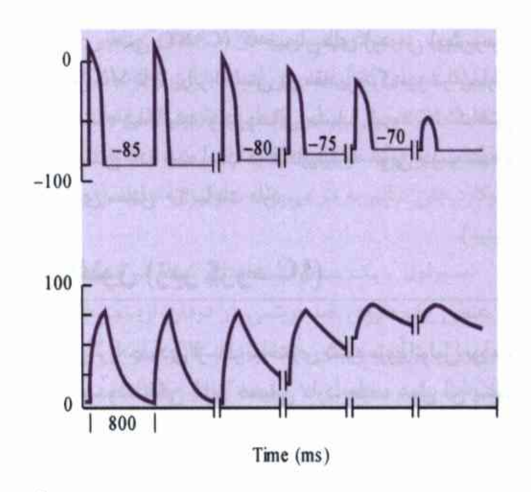
شایع‌ترین عوارض جانبی لیدوکائین ـ مانند دیگر بی‌حس‌کننده‌های موضعی ـ عوارض نورولوژیک می‌باشند از جمله: احساس گزگز، لرزش، تهوع با منشأ مرکزی، گیجی، اختلالات شنوایی، اختلال در تکلم و تشنج. این عوارض در افراد مسن یا بیماران مستعد یا با تزریق دارو با سرعت بیش از حد به

1- Lidocaine

صورت یکجا (بلوس)[1]، بسیار شایع‌ترند. این آثار وابسته به مقدار بوده و معمولاً کوتاه مدت می‌باشند. تشنج، نیز به دیازپام داخل وریدی پاسخ می‌دهد. به طور کلی، لیدوکائین در سطوح پلاسمایی پایین‌تر از 9mcg/mL یا برابر آن به خوبی تحمل می‌گردد.

## فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

به دلیل متابولیسم کبدی گسترده گذر اول، تنها ۳٪ لیدوکائین خوراکی در پلاسما ظاهر می‌شود. بنابراین لیدوکائین باید به صورت تزریقی تجویز گردد. نیمه عمر لیدوکائین ۲-۱ ساعت




**شکل ۱۰-۱۴.** شبیه‌سازی کامپیوتری اثر پتانسیل استراحت غشأ بر انسداد و رفع انسداد کانال‌های سدیمی توسط لیدوکائین هنگام دپلاریزه شدن غشا. **ردیف بالا:** پتانسیل‌های عمل در یک سلول عضلانی بطنی **ردیف پایین:** درصدی از کانال‌ها که توسط دارو مسدود شده‌اند. یک بازه زمانی به طول ۸۰۰ میلی‌ثانیه نشان داده شده است. گذشت بیشتر زمان توسط شکستگی‌هایی نمایش داده شده است. **سمت چپ:** در پتانسیل استراحت طبیعی ۸۵- میلی‌ولت، دارو در طول هر پتانسیل عمل به کانال‌های باز (فعال) و غیر فعال متصل می‌شود اما انسداد به سرعت طی دیاستول از بین می‌رود زیرا میل ترکیبی دارو به گیرنده آن هنگام برگشت کانال به حالت استراحت ۸۵- میلی‌ولت، بسیار کم است. **وسط:** آسیب متابولیکی مانند ایسکمی که به علت انسداد عروق کرونر رخ داده است، سبب دپلاریزاسیون تدریجی (طی زمان) می‌شود. با برخاستن پتانسیل‌های عمل بعدی از پتانسیل‌های استراحت دپلاریزه‌تر، نسبت کانال‌های مسدود شده افزایش می‌یابد زیرا در پتانسیل‌های مثبت‌تر کانال‌های بیشتری در حالت غیرفعال شده باقی می‌مانند. (شکل ۴-۱۴، سمت چپ) و در پتانسیل‌های استراحت مثبت‌تر زمان مورد نیاز جهت رفع انسداد طی دیاستول، به سرعت افزایش می‌یابد (شکل ۴-۱۴ سمت راست) **سمت راست:** به علت اتصال قابل توجه دارو، در این بافت انسداد هدایتی و کاهش تحریک‌پذیری ایجاد می‌شود، یعنی بافت "بیمار" (دپلاریزه) به طور انتخابی سرکوب می‌شود.

است. در بالغین جهت دستیابی به سطح پلاسمایی درمانی، ابتدا طی ۱۵ دقیقه دوز ۲۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم بارگذاری می‌شود (به صورت انفوزیون تک‌دوز یا چند بار تجویز یکجای آهسته) و سپس به صورت انفوزیون نگهدارنده 2-4mg/min ادامه می‌یابد تا به سطح پلاسمایی 2-6mcg/mL برسد. تعیین سطوح پلاسمایی لیدوکائین در تنظیم سرعت انفوزیون بسیار ارزشمند می‌باشد. بعضی بیماران با انفارکتوس میوکارد یا دیگر بیماری‌های حاد به غلظت‌های بالاتری نیاز دارند (و آن را تحمل می‌کنند) این مسئله ممکن است به علت افزایش $\alpha_1$- اسید گلیکوپروتئین پلاسما (یک پروتئین فاز حاد که به لیدوکائین متصل می‌شود) باشد که داروی آزاد کمتری را جهت اعمال آثار فارماکولوژیک در دسترس قرار می‌دهد.

در مبتلایان به نارسایی قلبی، هم حجم توزیع لیدوکائین و هم کلیرانس تام آن در بدن ممکن است کاهش یابند. بنابراین باید از میزان دوز بارگذاری و نگهدارنده هر دو کاسته شود. از آنجا که این دو اثر، یکدیگر را خنثی می‌کنند، نیمه عمر دارو ممکن است به اندازه‌ای که از تغییرات کلیرانس به تنهایی انتظار می‌رود، افزایش نیابد. در مبتلایان به بیماری کبدی، کلیرانس پلاسما واضحاً کاهش یافته و حجم توزیع اغلب افزایش می‌یابد. بنابراین نیمه عمر در این موارد ممکن است ۳ برابر یا بیشتر افزایش یابد. در بیماری کبدی باید از مقدار دوز نگهدارنده کاسته شود اما مقادیر بارگذاری معمول می‌توانند تجویز گردند. نیمه عمر دارو، زمان رسیدن به شرایط پایدار را تعیین می‌کند. اگر چه که در بیماران معمولی و مبتلایان به نارسایی قلبی ممکن است طی ۱۰-۸ ساعت شرایط پایدار حاصل شود، در بیماران با اختلال کبدی ممکن است ۳۶-۲۴ ساعت زمان مورد نیاز باشد. داروهایی که جریان خون کبدی را کاهش می‌دهند (مانند پروپرانولول و سایمتیدین) کلیرانس لیدوکائین را کاهش داده و بنابراین خطر بروز عوارض را افزایش می‌دهند، مگر این که سرعت انفوزیون کاهش یابد. در انفوزیون‌هایی که بیش از ۲۴ ساعت به طول می‌انجامند، کلیرانس افت کرده و غلظت‌های پلاسمایی بالا می‌روند. بیماری کلیوی اثر عمده‌ای بر خصوصیات فارماکوکینتیک لیدوکائین ندارد.

## کاربرد درمانی

لیدوکائین، داروی انتخابی جهت خاتمه تاکی‌کاردی بطنی و پیشگیری از فیبریلاسیون بطنی به دنبال کاردیوورسیون در شرایط ایسکمی حاد می‌باشد. با این وجود، استفاده روتین از

1- Bolus

لیدوکائین جهت پروفیلاکسی در چنین شرایطی، ممکن است عملاً مرگ و میر کلی را افزایش دهد که این مسئله احتمالاً به علت افزایش بروز آسیستول است و جزء مراقبت استاندارد محسوب نمی‌شود. اغلب پزشکان از لیدوکائین تزریقی تنها در بیماران واجد آریتمی استفاده می‌کنند.

## مگزیلتین (زیر گروه 1B)

مگزیلتین[1]، یکی از هم خانواده‌های لیدوکائین است که به صورت خوراکی مصرف می‌شود. اعمال الکتروفیزیولوژیک و ضد آریتمی آن مشابه لیدوکائین است [فنی‌توئین که یک داروی ضد تشنج است (فصل ۲۴ را ببینید) نیز اثرات الکتروفیزیولوژیک مشابهی اعمال می‌کند و به عنوان داروی ضد آریتمی استفاده می‌گردد]. مگزیلیتین در درمان آریتمی‌های بطنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. نیمه عمر ۲۰–۸ ساعته آن اجازه می‌دهد تا ۲ یا ۳ بار در روز تجویز شود. دوز معمول روزانه آن ۱۲۰۰mg/d–۶۰۰ است. در مقادیر درمانی عوارض جانبی وابسته به مقدار به طور مکرر رخ می‌دهند. این عوارض عمدتاً نورولوژیک بوده و شامل لرزش، تاری دید و لتارژی می‌باشند. تهوع نیز یک اثر شایع می‌باشد.

Mexiletine

مگزیلتین در درمان درد مزمن، به خصوص دردی که ناشی از نوروپاتی دیابتی و آسیب عصبی باشد، کارآیی قابل توجهی دارد. در این صورت، دوز تجویزی معمول آن ۷۵۰mg/d–۴۵۰ از راه خوراکی است.

## فلکائینید (زیر گروه 1C)[2]

فلکائینید، یک مسدودکننده قدرتمند کانال‌های سدیمی و پتاسیمی با کینتیک رفع انسداد آهسته است. (توجه داشته باشید که اگر چه این داروکانال‌های پتاسیمی ویژه‌ای را مسدود می‌کند اما طول پتانسیل عمل با فاصله QT را افزایش نمی‌دهد). این دارو در حال حاضر در بیماران با آریتمی‌های فوق بطنی که قلبشان از سایر جهات طبیعی است استفاده می‌شود. فلکائینید هیچ گونه اثر ضد موسکارینی ندارد.

Flecainide

فلکائینید در سرکوب انقباضات زودرس بطنی بسیار مؤثر است. با این وجود، ممکن است در بیمارانی که از قبل دچار تاکی‌آریتمی‌های بطنی بوده‌اند یا سابقه انفارکتوس میوکارد یا ضربان‌سازهای نابجای بطنی، حتی در مقادیر معمول نیز آریتمی را شدت بخشد. این اثر به وضوح در کارآزمایی سرکوب آریتمی‌های بطنی (CAST)[3] که ضربان‌های زودرس (پیش‌رس) را به دلیل ۱/۵ تا ۲ برابر افزایش در مقادیر مرگ‌میر در بیماران دریافت‌کننده فلکائینید و داروهای مشابه گروه 1C کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که فلکائینید به خوبی جذب شده و نیمه عمری معادل ۲۰ ساعت دارد.

## پروپافنون (زیر گروه 1C)

پروپافنون[4]، تا حدودی از نظر ساختاری شبیه پروپرانولول بوده و فعالیت مسدودکنندگی بتای ضعیفی دارد. طیف عمل آن بسیار شبیه کینیدین است. کینتیک مسدودکنندگی کانال سدیمی آن نیز شبیه فلکائینید می‌باشد. پروپافنون با نیمه عمری که به طور متوسط ۷–۵ ساعت است، در کبد متابولیزه می‌شود. دوز معمول روزانه آن ۹۰۰–۴۵۰ میلی‌گرم در سه نوبت منقسم است. این دارو عمدتاً در آریتمی‌های فوق بطنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. شایع‌ترین عوارض جانبی آن، طعم فلزی در دهان و یبوست است، تشدید آریتمی نیز می‌تواند رخ دهد.

## موریسیزین (زیر گروه 1C)

موریسیزین[5]، یک مشتق فنوتیازینی با خواص ضدآریتمی است که جهت درمان آریتمی‌های بطنی استفاده می‌شود. موریسیزین یک مسدودکننده کانال سدیمی نسبتاً قوی است که پتانسیل عمل را طولانی نمی‌کند. موریسیزین[6]، از بازار دارویی ایالات متحده خارج شده است.

1- Mexiletine 2- Flecainide
3- Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
4- Propafenone 5- Moricizine
6- Moricizine

## داروهای مسدودکننده گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک (کلاس ۲)

**پروپرانولول** و داروهای مشابه با عمل مسدودکنندگی گیرنده‌های $\beta$ و اثرات مستقیم خود بر غشا، خواص ضدآریتمی دارند. همان گونه که در فصل ۱۰ شرح داده شده است، بعضی از این داروها جهت گیرنده‌های $\beta_1$ قلبی انتخابی هستند، بعضی فعالیت مقلد سمپاتیکی ذاتی دارند و بعضی پتانسیل عمل قلبی را طولانی می‌کنند. سهم نسبی انسداد $\beta$ و اثرات مستقیم غشایی در عمل ضد آریتمی این دارو کاملاً شناخته نشده است. گرچه مسدودکننده‌های $\beta$ به خوبی تحمل می‌شوند، اما کارآیی آن‌ها در سرکوب دپلاریزاسیون‌های نابجای بطنی کم‌تر از مسدودکننده‌های کانال سدیمی است. با این وجود، شواهد خوبی در دست است مبنی بر این که این داروها می‌توانند از عود انفارکتوس و مرگ ناگهانی در بیمارانی که از انفارکتوس حاد میوکارد جان سالم به در می‌برند، جلوگیری نمایند (فصل ۱۰ را ببینید).

**اسمولول**[1]، یک مسدودکننده بتای کوتاه اثر است که عمدتاً به عنوان یک داروی ضد آریتمی در درمان آریتمی‌های حین عمل یا سایر آریتمی‌های حاد مورد استفاده قرار می‌گیرد (جهت اطلاعات بیشتر به فصل ۱۰ مراجعه کنید). **سوتالول**[2] یک داروی مسدودکننده بتای غیرانتخابی است که مدت پتانسیل عمل را طولانی می‌کند (کلاس ۳ عملکردی).

## داروهایی که با طولانی کردن پتانسیل عمل، بر طول دوره تحریک ناپذیری مؤثر می‌افزایند (کلاس ۳)

این داروها، معمولاً با مسدودکردن کانال‌های پتاسیمی در عضله قلبی یا افزایش جریان ورودی (به عنوان مثال از کانال‌های سدیمی) پتانسیل‌های عمل را طولانی می‌کنند. طولانی‌شدن پتانسیل عمل به واسطه این داروها، اغلب مؤید ویژگی نامطلوبی تحت عنوان وابستگی معکوس به مصرف[3] می‌باشد. بدین معنی که طولانی‌شدن پتانسیل عمل در ضربان‌های سریع (جایی که این اثر دلخواه است) کم‌ترین وضوح را داشته و در ضربان‌های آهسته قابل توجه‌تر است به طوری که می‌تواند منجر به torsades de pointes شود.

اگرچه اغلب داروهای این گروه، زمان QT را طولانی می‌کند ولی تفاوت‌های قابل ملاحظه‌ای در تمایل به ایجاد آریتمی torsades de pointes ناشی از طولانی‌شدن زمان QT، بین این داروها، وجود دارد. مطالعات اخیر مؤید آن است که طولانی‌شدن QT، به تنهایی بهترین پیشگویی کننده القا آریتمی torsades de pointes ناشی از دارو نمی‌باشد. علاوه بر طولانی‌شدن QT، عوامل مهمی چون پایداری پتانسیل عمل و پیدایش شکل مثلث[4]، وابستگی به مصرف معکوس و پراکنش رپلاریزاسیون[5] بطنی نیز در این وضعیت نقش دارند.

## آمیودارون

آمیودارون[6]، در ایالات متحده به صورت خوراکی و داخل وریدی جهت درمان آریتمی‌های بطنی جدی مورد تأیید قرار گرفته است. با این وجود، این دارو در درمان آریتمی‌های فوق بطنی چون فیبریلاسیون دهلیزی نیز بسیار مؤثر است. با توجه به طیف گسترده اثرات ضد آریتمی، به طور شایع جهت انواع متعددی از آریتمی‌ها، مورد استفاده قرار می‌گیرد. آمیودارون عملکرد فارماکوکینتیکی غیرمعمول و عوارض جانبی خارج قلبی با اهمیتی است. **دروندارون**[7] آنالوگ فاقد اتم‌های ید آن، اخیراً مجوز سازمان غذا و دارو را جهت درمان فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی اخذ کرده است. **سلیوارون**[8] مشتق بنزوفورانی فاقد اتم ید دیگری است که شبیه دروندارون بوده و اخیراً مراحل آزمون‌های بالینی جهت پیشگیری از تاکیکاردی بطنی راجعه را طی می‌کند.

Amiodarone

### اثرات قلبی

آمیودارون با انسداد $I_{kr}$، طول پتانسیل عمل (و فاصله QT در ECG) را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. در استفاده مزمن، $I_{ks}$ نیز مسدود می‌شود. طول پتانسیل عمل در ضربانات قلبی مختلف، به طور هماهنگ افزایش می‌یابد، یعنی این دارو فاقد اثر وابستگی معکوس به مصرف است. آمیودارون با وجود قرارگرفتن

1- Esmolol
2- Sotalol
3- Reverse use-dependence
4- Triangulation
5- dispersion of repolarization
6- Amiodarone
7- Dronedarone
8- Celivarane

در کلاس ۳، کانال‌های سدیمی غیر فعال شده را نیز به طور قابل ملاحظه‌ای مسدود می‌کند. اثر آن در طولانی‌کردن پتانسیل عمل نیز، این عمل را تقویت می‌کند. همچنین آمیودارون، به طور ضعیف گیرنده‌های آدرنرژیک و کانال‌های سدیمی را نیز مسدود می‌نماید. نتایج اعمال این دارو، کندشدن ضربان قلب و هدایت گره دهلیزی بطنی است. طیف عملکردی وسیع این دارو ممکن است مسئول کارآیی نسبتاً بالای آن و بروز کم torsade de pointes علی‌رغم طولانی‌شدن فاصله QT باشد.

## اثرات خارج قلبی

آمیودارون سبب اتساع عروق محیطی می‌شود. این عمل به دنبال تجویز داخل وریدی برجسته بوده و ممکن است در ارتباط با عمل حلال دارو باشد.

## سمیت

آمیودارون در افراد با بیماری گره سینوسی یا دهلیزی بطنی زمینه‌ای، ممکن است برادی‌کاردی علامتدار و بلوک قلبی ایجاد کند. آمیودارون، در بسیاری از بافت‌ها از جمله قلب (۵۰-۱۰ برابر بیشتر از پلاسما)، ریه، کبد و پوست تجمع می‌یابد و در اشک نیز تغلیظ می‌شود. عوارض ریوی وابسته به دوز، شایع‌ترین عارضه جانبی آن می‌باشد. حتی در مقادیر پایین‌تر یا مساوی ۲۰۰mg/d نیز ممکن است در ۱٪ بیماران، فیبروز ریوی کشنده رخ دهد. ممکن است حین درمان با آمیودارون تست‌های کبدی غیرطبیعی و افزایش حساسیت ناشی از هپاتیت ایجاد شود و تست‌های کبدی باید به طور منظم ارزیابی گردد. تجمعات پوستی دارو، سبب درماتیت نوری و تغییر رنگ خاکستری ـ آبی در پوست نواحی در معرض نور آفتاب مانند گونه‌ها می‌گردد. چند هفته پس از شروع درمان، تقریباً در تمام بیماران، هاله‌هایی به وجود می‌آید. در قرینه بیماران تحت درمان با آمیودارون، رسوبات ریز بدون علامت مشاهده می‌شود. نقاط کوری ممکن است در میدان دید محیطی بعضی بیماران ایجاد شود که معمولاً نیازی به قطع دارو نمی‌باشد. به ندرت التهاب عصب بینایی ممکن است به سمت کوری پیشرفت کند.

آمیودارون تبدیل محیطی تیروکسین ($T_4$) به تری‌یدوتیرونین ($T_3$) را مسدود می‌کند. هم چنین این دارو، منبع بالقوه ید غیرآلی محسوب می‌شود. آمیودارون ممکن است منجر به هیپوتیروئیدی یا هیپرتیروئیدی شود. قبل از شروع درمان باید عملکرد تیروئید ارزیابی شده و در حین درمان نیز به تناوب پایش شود. از آنجا که آثار آمیودارون عملاً در تمام اعضا مشاهده شده‌اند، در صورت ایجاد علائم جدید در یک بیمار از جمله تشدید آریتمی، درمان با آمیودارون باید مورد ارزیابی مجدد قرار گیرد.

## فارماکوکینتیک

جذب آمیودارون متغیر بوده و فراهمی زیستی آن ۶۵-۳۵٪ است. این دارو تحت متابولیسم کبدی قرار گرفته و متابولیت عمده آن (دز اتیل آمیودارون[1]) از نظر زیستی فعال است. نیمه عمر دارو پیچیده است، به طوری که ۵۰٪ آن سریع و طی ۱۰-۳ روز و بقیه آن نیز با سرعتی آهسته‌تر، طی چند هفته، حذف می‌گردد. با قطع دارو، آثار آن ۳-۱ ماه پابرجا می‌مانند و سطح بافتی آن نیز ممکن است تا ۱ سال قابل اندازه‌گیری باشد. با مقادیر ۱/۲g-۰/۸ در روز، معمولاً دوز بارگذاری کلی در حد ۱۰g حاصل می‌شود. دوز نگهدارنده آن ۴۰۰mg/d-۲۰۰ است. آثار فارماکولوژیک آمیودارون ممکن است سریعاً پس از بارگذاری داخل وریدی ایجاد شوند. با تجویز دارو از این راه، طولانی‌شدن QT متوسط است در حالی که برادی‌کاردی و انسداد دهلیزی بطنی ممکن است قابل توجه باشند.

آمیودارون، تداخلات دارویی مهم بسیاری دارد و تمام داروهای مصرفی باید در شروع درمان یا جهت تنظیم دوز، بررسی شوند. آمیودارون سوبسترای آنزیم سیتوکرومی متابولیزه‌کننده کبدی (CYP3A4) بوده و سطوح آن با داروهایی که این آنزیم را مهار می‌کنند (مانند سایمتیدین که یک مسدودکننده گیرنده‌های هیستامینی $H_2$ است) افزایش می‌یابد. داروهایی که CYP3A4 را القا می‌کنند (مانند ریفامپین)، در صورتی که همراه با آمیودارون تجویز شوند غلظت آن را کاهش می‌دهند. آمیودارون، چندین آنزیم سیتوکرومی متابولیزه‌کننده کبدی را مهار کرده و ممکن است سطح بسیاری از داروها از جمله استاتین‌ها، دیگوکسین و وارفارین را بالا ببرد. به دنبال آغاز مصرف آمیودارون دوز وارفارین بایستی به یک‌دوم تا یک‌سوم مقدار قبلی کاهش یافته و زمان پروترومبین نیز به دقت مانیتور شود.

## کاربرد درمانی

مقادیر پایین (۲۰۰mg/d-۱۰۰) آمیودارون در حفظ ریتم سینوسی طبیعی در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی مؤثر می‌باشد. این دارو در پیشگیری از عود تاکی‌کاردی بطنی نیز مفید است. آمیودارون با افزایش مرگ و میر در بیماران با بیماری

1- Desethylamiodarone

عروق کرونر یا نارسایی قلبی همراه نیست. در بسیاری از مراکز از کاردیوورتور ـ دفیبریلاتورهای کاشتنی (ICD)[1] به عنوان درمان اولیه تاکی‌کاردی بطنی پیش از دارودرمانی استفاده می‌شود. اما آمیودارون می‌تواند در تاکی‌کاردی بطنی، جهت کاهش دفعات تحریک‌های آزاردهنده ICD به کار رود. این دارو آستانه استفاده از ضربان‌ساز و دفیبریلاتور را افزایش می‌دهد. این دستگاه‌ها پس از حصول دوز نگهدارنده نیاز به تنظیم مجدد دارند.

## درون‌دارون

درون‌دارون[2]، آنالوگ ساختاری آمیودارون است که در آن اتم‌های ید از حلقه فنیل برداشته شده و یک گروه متان‌سولفونیل به حلقه بنزوفوران اضافه شده است. طراحی این دارو با هدف حذف اثر داروی والد بر متابولیسم تیروکسین و جهت تعدیل نیمه عمر دارو، صورت گرفته است. هیچ‌گونه اختلال تیروئیدی و یا سمیت ریوی در مطالعات کوتاه‌مدت گزارش نشده است. اما سمیت کبدی که شامل دو مورد که نیازمند شدید پیوند کبد بوده‌اند، گزارش شده است. درون‌دارون همچون آمیودارون دارای اثر بسیاری همچون بلوک $I_{Na}$، $I_{Ca}$، $I_{Ks}$، $I_{Kr}$ و گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta$ می‌باشد. نیمه‌عمر دارو ۲۴ ساعت است و در ابتدای درمان به صورت روزی ۲ بار در قالب دوز ثابت ۴۰۰ میلی‌گرمی تجویز می‌گردد. جذب درون دارون با مصرف غذا ۲ یا ۳ برابر بیشتر شده و این اطلاعات بایستی به عنوان بخشی از دستورات مصرف در اختیار بیمار قرار گیرد. حذف درون‌دارون اساساً غیرکلیوی است. اما به هر حال این دارو ترشح توبولی کراتینین را مهار کرده که سبب افزایش ۱۰ تا ۲۰ درصد کراتینین سرم می‌شود. اما چون فیلتراسیون گلومرولی تغییری نمی‌کند لذا تعدیل دوز دارو ضروری نیست. درون‌دارون هم به عنوان سوبسترا و هم مهارکننده CY3A4 بوده و نبایستی همراه با مهارکننده‌های قدرتمند این آنزیم، از قبیل آزول، داروهای ضدقارچی مشابه و مهارکننده‌های پروتئاز تجویز شود.

درون‌دارون ریتم سینوسی را در درصد کمی از بیماران (کمتر از ۱۵٪) مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی باز می‌گرداند. این دارو در مقایسه با دارونما سبب کاهش ۱۰ تا ۱۵ بار در دقیقه، در ضربان بطنی می‌شود. درون‌دارون، فاصله بین دو اپیزود جریان فیبریلاسیون دهلیزی را در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی حمله‌ای، دو برابر می‌کند. مطالعات اولیه اظهار می‌کند که این دارو سبب کاهش مرگ و میر و بستری بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی شده است. به هر حال مطالعه بر روی اثرات درون‌دارون بر فیبریلاسیون دهلیزی پایدار در سال ۲۰۱۱ به دلیل افزایش خطر بروز مرگ، سکته‌های مغزی و نارسایی قلبی متوقف شد. به طور مشابه، مطالعه بر روی اثرات درون‌دارون در نارسایی قلبی پیشرفته به علت افزایش خطر بروز مرگ و میر به طور ناقص پایان یافت. این دارو جهت هشدار برای استفاده آن در نارسایی قلبی حاد پیشرفته و غیرجبران شوند (کلاس IV)، در یک "جعبه سیاه" عرضه می‌شود.

## سوتالول

سوتالول[3]، هم گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک را مسدود کرده (کلاس ۲) و هم بر طول پتانسیل عمل می‌افزاید (کلاس ۳). این دارو به صورت ترکیب راسمیک فرم D و L سوتالول تهیه می‌شود. تمام فعالیت مسدودکنندگی گیرنده‌های $\beta$ به عهده ایزومر L بوده اما در طولانی‌کردن پتانسیل عمل، هر دو ایزومر D و L سهیمند. عمل مسدودکنندگی گیرنده‌های $\beta$، جهت قلب انتخابی نیست و در دوزهایی پایین‌تر از آن چه جهت طولانی‌کردن پتانسیل عمل مورد نیاز است، حداکثر می‌باشد.

$$CH_3SO_2NH\text{—}C_6H_4\text{—}CH(OH)CH_2NHCH(CH_3)_2$$

Sotalol

سوتالول از راه خوراکی به خوبی جذب شده و فراهمی زیستی آن حدوداً ۱۰۰٪ است. این دارو در کبد متابولیزه نشده و به پروتئین‌های پلاسما نیز متصل نمی‌گردد. سوتالول با نیمه عمری حدود ۱۲ ساعت عمدتاً از راه کلیه و به صورت دست نخورده دفع می‌شود. این دارو به دلیل فارماکوکینتیک نسبتاً ساده، تداخلات دارویی مستقیم اندکی دارد. قابل توجه‌ترین عارضه جانبی قلبی آن، عمل فارماکولوژیک شدت یافته آن است: میزان بروز این عارضه وابسته به دوز tosades de points است که در حداکثر مقدار توصیه شده روزانه دارو به ۶٪ می‌رسد. بیماران با نارسایی قلبی واضح ممکن است طی درمان با سوتالول، بیشتر دچار تضعیف عملکرد بطن چپ شوند.

سوتالول جهت درمان آریتمی‌های بطنی تهدیدکننده حیات و حفظ ریتم سینوسی در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی و نیز

1- Implanted cardioverter-defibrillator
2- Dronedarone
3- Sotalol

درمان آریتمی‌های فوق‌بطنی و بطنی در کودکان تأییدشده است. سوتالول آستانه استفاده از دفیبریلاتورهای قلبی را پایین می‌آورد.

## دوفتیلید

عمل دوفتیلید[1]، مربوط به کلاس ۳ بوده و پتانسیل عمل را طولانی می‌کند. این اثر از طریق انسداد وابسته به مقدار جزء سریع تصحیح‌کننده تاخیری جریان پتاسیم ($I_{kr}$) اعمال می‌شود و انسداد $I_{kr}$ به واسطه این دارو در هیپوکالمی افزایش می‌یابد. دوفتیلید بر سایر کانال‌های پتاسیمی یا کانال سدیمی بی‌تأثیر است. به علت سرعت آهسته رهایی از انسداد، وسعت انسداد وابستگی اندکی به دفعات تحریک دارد. با این وجود، در این شرایط اثر دوفتیلید در طولانی‌کردن پتانسیل عمل به علت افزایش اهمیت دیگر کانال‌های پتاسیمی چون $I_{kr}$ در ضربانات سریع، کمتر خواهد بود.

فراهمی زیستی دوفتیلید ۱۰۰٪ است. وراپامیل با افزایش جریان خون روده‌ای، حداکثر غلظت پلاسمایی دوفتیلید را افزایش می‌دهد. ۸۰٪ از یک دوز خوراکی دارو بدون تغییر از طریق کلیه‌ها دفع شده و باقی‌مانده آن نیز به صورت متابولیت‌های غیرفعال در ادرار ظاهر می‌شود. مهارکننده‌های مکانیسم ترشح کاتیون کلیوی (مانند سایمتیدین)، نیمه عمر دوفتیلید را افزایش می‌دهند. از آنجا که اثر طولانی‌کردن QT و خطر بروز پیش آریتمی بطنی با غلظت پلاسمایی دارو رابطه مستقیم دارد، دوز تجویزی دوفتیلید، باید براساس کلیرانس تخمینی کراتینین تنظیم شود. درمان با دوفتیلید باید در بیمارستان پس از اندازه‌گیری فاصله QT تصحیح شده (QTc) براساس سرعت ضربانات (QTc) و الکترولیت‌های سرم آغاز گردد. QTc پایه‌ای بیش از ۴۵۰ میلی ثانیه (۵۰۰ میلی ثانیه در صورت تأخیر هدایت داخل بطنی)، برادی‌کاردی کمتر از ۵۰ ضربان در دقیقه و هیپوکالمی، از ممنوعیت‌های مصرف نسبی استفاده از این دارو می‌باشند.

دوفتیلید، جهت حفظ ریتم سینوسی طبیعی در بیماران با فیبریلاسیون دهلیزی تأیید شده است. این دارو در بازگرداندن ریتم سینوسی طبیعی در این بیماران نیز مؤثر است.

## ایبوتیلید

ایبوتیلید[2]، مشابه دوفتیلید با انسداد جزء سریع تصحیح‌کننده تأخیری پتاسیم ($I_{Kr}$)، دپلاریزاسیون قلبی را کند می‌کند. فعال‌کردن جریان ورودی آهسته سدیم نیز به عنوان یک مکانیسم عمل دیگر آن پیشنهاد شده است. ایبوتیلید، پس از تجویز داخل وریدی، به سرعت از طریق متابولیسم کبدی پاک می‌شود. متابولیت‌های آن از راه کلیه دفع می‌گردند.

ایبوتیلید داخل وریدی جهت تبدیل فوری فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی به ریتم سینوسی طبیعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو در فلاتر دهلیزی مؤثرتر از فیبریلاسیون بوده و زمان خاتمه فلاتر با آن به طور متوسط ۲۰ دقیقه است. مهم‌ترین عارضه جانبی آن، افزایش بیش از حد فاصله QT و بروز torsades de pointes می‌باشد. بیماران به دنبال انفوزیون ایبوتیلید یا تا زمانی که $QT_c$ به مقدار پایه برگردد هر ۴ ساعت نیاز به پایش ECG دارند.

# داروهای مسدودکننده کانال کلسیمی (کلاس ۴)

این داروها که نمونه بارز آن‌ها وراپامیل[3] است، اولین بار به عنوان داروهای ضد آنژین معرفی شدند و در فصل ۱۲ با جزئیات بیشتری مورد بحث قرار گرفته‌اند. وراپامیل و دیلتیازم[4] اثرات ضد آریتمی نیز دارند. دی‌هیدروپیریدینی‌ها، اثرات ضد آریتمی ندارند و ممکن است آریتمی‌زا باشند.

## وراپامیل

### اثرات قلبی

وراپامیل کانال‌های کلسیمی نوع L فعال و غیر فعال شده را مسدود می‌کند. بنابراین، اثر آن در بافت‌هایی است که به طور مکرر تحریک می‌شوند، پلاریزاسیون آن‌ها در زمان استراحت ناقص است وبافت‌هایی که فعال‌شدن آن‌ها منحصراً وابسته به جریان کلسیم می‌باشد (مانند گره‌های سینوسی دهلیزی و دهلیزی بطنی). در غلظت‌های درمانی زمان هدایتی گره دهلیزی بطنی و زمان تحریک ناپذیری مؤثر به طور پایداری افزایش می‌یابند. وراپامیل معمولاً با عمل مستقیم خود، گره سینوسی دهلیزی را کند می‌کند اما اثر افت فشارخون آن ممکن است، گاهی منجر به افزایش رفلکسی اندکی در ضربانات گره سینوسی دهلیزی شود.

وراپامیل می‌تواند هم دپلاریزاسیون‌های متعاقب سریع و

1- Dofetilide
2- Ibutilide
3- Verapamil
4- Diltiazem

هم تأخیری را سرکوب کند و ممکن است پاسخ‌های کند برخاسته از بافت‌هایی که شدیداً دپلاریزه هستند را نیز آنتاگونیزه نماید.

### اثرات خارج قلبی

وراپامیل سبب اتساع عروق محیطی می‌شود. این اثر ممکن است در فشارخون بالا و اختلالات وازواسپاستیک محیطی سودمند باشد. اثرات آن بر عضلات صاف، اثرات خارج قلبی متعددی ایجاد می‌کند (فصل ۱۲ را ببینید).

### سمیت

عوارض وراپامیل بر قلب وابسته به دوز بوده و معمولاً قابل اجتنابند. تجویز داخل وریدی وراپامیل در بیمار با تاکی‌کاردی بطنی که اشتباهاً تاکی‌کاردی فوق بطنی تشخیص داده شده است اشتباه شایعی است. در این شرایط، افت فشارخون و فیبریلاسیون دهلیزی می‌تواند رخ دهد. اثرات اینوتروپیک منفی وراپامیل ممکن است سودمندی بالینی آن را در قلب‌های بیمار محدود کند (فصل ۱۲ را ببینید). وراپامیل در مقادیر بالا یا در بیماران با بیماری گره دهلیزی ـ بطنی می‌تواند انسداد دهلیزی بطنی را القا کند. این انسداد با آتروپین و محرک‌های گیرنده $\beta$ قابل درمان است.

عوارض خارج قلبی این دارو عبارتند از: یبوست، کسالت، عصبانیت و ادم محیطی.

### فارماکوکینتیک و مقدار مصرفی

نیمه‌عمر وراپامیل، حدوداً ۷ ساعت است. این دارو به طور گسترده توسط کبد متابولیزه شده و فراهمی زیستی آن به دنبال مصرف خوراکی حدود ۲۰٪ است. بنابراین، وراپامیل باید در بیماران با اختلال عملکرد کبدی و یا پرفیوژن ناقص کبدی با احتیاط تجویز شود.

در بیماران بالغ بدون نارسایی قلبی یا بیماری گره سینوسی دهلیزی یا دهلیزی بطنی جهت خاتمه تاکی‌کاردی فوق بطنی می‌توان وراپامیل را تجویز نمود، اگرچه آدنوزین داروی انتخابی اول است. ابتدا ۵ میلی‌گرم وراپامیل به صورت یکجا طی ۵-۲ دقیقه تجویز می‌گردد. پس از چند دقیقه در صورت نیاز ۵mg دیگر نیز یکجا تجویز می‌شود. پس، می‌توان با تجویز ۱۰-۵ میلی‌گرم دارو، هر ۶-۴ ساعت یا انفوزیون پیوسته ۰/۴mcg/kg/min درمان را ادامه داد.

به دلیل متابولیسم گذر اول، مقادیر خوراکی مؤثر دارو بیشتر از مقادیر داخل وریدی آن بوده و از ۱۲۰ تا ۶۴۰ میلی‌گرم روزانه، در ۳ یا ۴ دوز منقسم داده می‌شود.

### کاربرد درمانی

تاکی‌کاردی فوق بطنی، اندیکاسیون عمده مصرف وراپامیل در آریتمی‌هاست. جهت خاتمه این آریتمی‌ها، آدنوزین یا وراپامیل بر درمان‌های قدیمی‌تر (پروپرانولول، دیگوکسین، ادروفونیوم، داروهای منقبض‌کننده عروقی و کاردیوورسیون) ارجحند. همچنین وراپامیل می‌تواند سرعت انقباضات بطنی را در فیبریلاسیون و فلاتر دهلیزی کاهش دهد. این دارو به ندرت فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی را به ریتم سینوسی تبدیل می‌کند. وراپامیل گاهی در آریتمی‌های بطنی سودمند است. با این وجود، استفاده از وراپامیل داخل وریدی در بیمار با تاکی‌کاردی بطنی پایدار می‌تواند سبب کلاپس همودینامیک شود.

## دیلتیازم

به نظر می‌رسد دیلتیازم، از نظر کارایی در کنترل آریتمی‌های فوق بطنی از جمله کنترل ضربان در فیبریلاسیون دهلیزی، شبیه وراپامیل باشد. فرم داخل وریدی دیلتیازم جهت حالت مذکور در دسترس بوده و افت فشارخون یا برادی‌آریتمی طی درمان با آن نسبتاً ناشایع است.

# داروهای ضد آریتمی متفرقه و سایر داروهایی که بر کانال‌ها مؤثرند

بعضی داروهای مورد استفاده در درمان آریتمی‌ها، در دسته‌بندی معمول کلاس ۴-۱ قرار نمی‌گیرند. این داروها شامل دیژیتالیس (که در فصل ۱۳ مورد بحث قرار گرفته است)، آدنوزین، منیزیم و پتاسیم می‌باشند. همچنین مشخص شده که داروهای ضدآریتمی خاصی نظیر داروهای مؤثر بر سیستم رنین ـ آنژیوتانسین آلدسترون، روغن ماهی و استاتین‌ها می‌توانند عود تاکیکاردی و فیبریلاسیون را در بیماران مبتلا به بیماری کرونر قلبی و نارسایی احتقانی قلبی را کاهش دهند.

## آدنوزین[1]

### مکانیسم و کاربرد درمانی

آدنوزین[1]، یک نوکلئوزید است که به طور طبیعی در بدن وجود دارد. نیمه عمر آن در خون کمتر از ۱۰ ثانیه است. مکانیسم عمل آن، فعال‌کردن تصحیح‌کننده رو به داخل جریان پتاسیم و مهار

1- Adenosine

## درمان غیردارویی آریتمی‌های قلبی

بیش از ۱۰۰ سال پیش مشخص شد که پدیده ورود مجدد در مدل‌های آزمایشگاهی (مانند حلقه‌هایی از بافت‌های هدایتی) دائماً با قطع مدار ورود مجدد مختل می‌شود. این مفهوم هم اکنون در آریتمی‌های قلبی با راه‌های آناتومیک مشخص (مانند ورود مجدد در مدار دهلیزی بطنی با استفاده از راه‌های فرعی، ورود مجدد در گره دهلیزی بطنی، فلاتر دهلیزی و بعضی فرم‌های تاکی‌کاردی بطنی) با بکارگیری روش **سوزاندن با کاتتر از امواج رادیویی**[1]، یا سرمای بیش از حد، **سوزاندن با سرما**[2]، مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که فیبریلاسیون دهلیزی حمله‌ای و مداوم ممکن است از یکی از وریدهای ریوی منشأ بگیرد. هر دو فرم فیبریلاسیون دهلیزی می‌توانند با جداسازی الکتریکی وریدهای ریوی ازطریق سوزاندن با کاتتر با استفاده از امواج رادیویی یا حین جراحی قلب همزمان، به‌طور کامل درمان شوند.

فرم دیگر درمان غیر دارویی **کاردیوورتور ـ دفیبریلاتور کاشتنی**[3] **(ICD)** است، وسیله‌ای که می‌تواند به صورت خودکار آریتمی‌های بالقوه کشنده‌ای چون فیبریلاسیون بطنی را تشخیص داده و درمان کند. ICDها هم اکنون به طور گسترده در بیمارانی که از این آریتمی‌ها جان سالم به در برده‌اند استفاده می‌شود و کارآزمایی‌های متعدد نشان داده‌اند که درمان با ICD در مبتلایان به بیماری عروق کرونر که کسر تخلیه‌ای کوچک‌تر یا مساوی ۳۰٪ دارند و نیز در بیماران با کلاس ۲ یا ۳ نارسایی قلبی بدون هیچ گونه سابقه آریتمی، مرگ و میر را کاهش می‌دهند. افزایش استفاده از درمان‌های ضد آریتمی غیردارویی نمایانگر پیشرفت این فن‌آوری‌ها و نیز افزایش توجه به خطرات درمان طولانی‌مدت با داروهای موجود است.

جریان کلسیم است. نتیجه این اثر، هیپرپلاریزاسیون قابل توجه و سرکوب پتانسیل‌های عمل وابسته به کلسیم است. تجویز یکجای آدنوزین به طور مستقیم هدایت گره دهلیزی ـ بطنی را مهار کرده و دوره تحریک ناپذیری مؤثر آن را افزایش می‌دهد اما تأثیرات کمتری بر گره سینوسی دهلیزی دارد. آدنوزین در حال حاضر، به علت کارآیی بالا (۹۵–۹۰٪) و طول اثر بسیار کوتاه، داروی انتخابی جهت تبدیل سریع تاکی‌کاردی فوق بطنی حمله‌ای به ریتم سینوسی می‌باشد. این دارو معمولاً به مقدار ۶ میلی‌گرم از راه وریدی تجویز می‌شود و در صورت نیاز، درمان با یک دوز ۱۲ میلی‌گرمی ادامه می‌یابد. یک واریانت نامعمول تاکی‌کاردی بطنی به آدنوزین حساس است. این دارو در حضور مسدودکننده‌های گیرنده آدنوزین (مانند تئوفیلین و کافئین) تأثیر کمتری داشته و اثر آن با مهارکننده‌های برداشت آدنوزین (مانند دی‌پیریدامول) تقویت می‌شود.

### سمیت

آدنوزین سبب گرگرفتگی در حدود ۲۰٪ از بیماران و تنگی نفس یا سوزش قفسه سینه (احتمالاً به علت برونکواسپاسم) در بیش از ۱۰٪ از بیماران می‌گردد. ممکن است انسداد دهلیزی ـ بطنی با درجهٔ بالا رخ دهد اما مدت آن بسیار کوتاه است. فیبریلاسیون دهلیزی نیز ممکن است روی دهد. عوارض با شایع کمتر عبارتند از: سردرد، افت فشارخون، تهوع و احساس گزگز.

## ایوابردین

قرارگیری جریان $I_f$ ،funny در گره SA و نقش مؤثر آنها در فعالیت پیشاهنگ یک هدف درمانی جذاب برای کنترل ضربان قلب فراهم می‌کند. ایوابردین یک مسدودکننده انتخابی $I_f$ بوده که فعالیت پیشاهنگ را با کاهش دپولاریزاسیون دیاستولیک در سلول‌های گره سینوسی کاهش می‌دهد این دارو یک مسدودکننده کانال‌های باز است که بلوک وابسته به استفاده را ایجاد می‌کند. برخلاف سایر عوامل کاهنده ضربان قلب نظیر بتا بلوکرها ضربان قلب را بدون تأثیرگذاری بر انقباض قلب، دپولاریزاسیون بطنی یا هدایت قلبی کاهش می‌دهد. در غلظت‌های درمانی انسداد $I_f$ کامل نیست در نتیجه کنترل اتونوم پیشاهنگ سینوسی به دست می‌آید.

افزایش ضربان قلب یک فاکتور تعیین‌کننده در سطوح ایسکمیک در بیمارانی که بیماری کرونری داشته و یک اندیکاتور پیش‌آگهی‌دهنده در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی است. اثرات ضد آنژینی و ضد ایسکمی ایوابردین در بیماران مبتلا به مشکلات عروق کرونری و آنژین پایدار به اثبات رسیده است. در کارآزمایی‌های بالینی ایوابردین همچون بتا بلوکرها در کنترل آنژین مؤثر است. در بیماران مبتلا به اختلال بطن چپ و ضربان قلب بالاتر از ۷۰ ضربه در دقیقه، ایوابردین ضربان قلب را کاهش داده و نقطه پایان مرگ‌ومیر قلبی و بستری شدن را ترکیب می‌کند.

تاکی‌کاردی سینوسی ناقص یک اختلال غیرشایع است که با

1- Radio frequency catheter ablation
2- Cryoablation
3- Implantable cardioverter-defibrillator

چند علامت نظیر تپش، سرگیجه، عدم تحمل ارتواستاتیک و افزایش ضربان قلب خود را نشان می‌دهد. درمان‌های رایج شامل مسدودکننده‌های بتا و بلوکرهای کانال‌های کلسیم غیردهیدروپیریدینی است. موارد گزارش شده اخیر و کارآزمایی‌های بالینی گزارش شده کنترل ضربان قلب را در بیمار مبتلا به تاکی‌کاردی سینوسی ناقص نشان داده است. دارو در دوزهای ۱۰mg–۵ تجویز می‌شود. اختلالات بینایی به علت مسدودکردن کانال‌های $I_f$ در شبکیه نیز گزارش شده است. این عارضه جانبی به واسطه نفوذپذیری کم ایوابردین در سد خونی مغزی کاهش یافته است. ایوابردین هم‌اکنون در کشورهای دیگر کاربرد دارد اما در ایالات متحده به تأیید نرسیده است.

## رانولازین

رانولازین ابتدا به عنوان عامل ضد آنژینی ساخته شد. مطالعات بعدی نشان داد که این دارو ویژگی‌های آنتی‌آریتمی داشته که وابسته به بلوک چندین کانال یونی است. دارو ابتدا $I_{Na}$ و کانال‌های سدیم را مهار می‌کند. مسدود کردن هر دو جزء وابسته به ولتاژ است. رانولازین همچنین جزء سریع جریان پتاسیم rectifier ($I_K$) را مهار می‌کند. بلوک $I_{NaL}$ و $I_{Kr}$ سبب اثرات متضاد بر طول مدت پتانسیل عمل (APD) می‌شود. اثر خالص آن وابسته به مشارکت نسبی $I_{NaL}$ و $I_{Kr}$ در APD است. در میوسیت‌های بطنی طبیعی اثر خالص شامل طویل شدن APD و فاصله QT است. در میوسیت‌های جداشده از موش‌ها که موتاسیون یافته و QT طولانی را تحمل می‌کنند، اثر خالص کوتاه شده APD است. در میوسیت‌های قلبی طبیعی اثر خالص دارو طولانی شدن APD است. رانولازین اثر بسیار کمی بر $I_{ea}$ و جریان $K^+$ باقیمانده (در دوزهای درمانی) دارد.

نشان داده شده است که رانولازین ویژگی‌های ضد آریتمی در هر دو بافت دهلیز و بطن دارد. این دارو بروز فیبریلاسیون را پیشگیری نموده و در صورت بروز، آن را خاتمه می‌دهد. درحال حاضر کارآزمایی‌های بالینی از جهت ترکیب این دارو با درون‌دارون در سرکوب فیبریلاسیون دهلیزی درحال انجام است. رانولازین تاکی‌کاردی بطنی را در بافت ایسکمیک سرکوب می‌کند. این دارو در حال حاضر تأیید FDA را به منظور کاربرد به عنوان یک داروی ضد آریتمی دریافت نکرده است.

## منیزیم

منیزیم[1]، ابتدا در بیماران واجد آریتمی‌های ناشی از دیگوکسین که هیپومنیزیمی داشتند مورد استفاده قرار گرفت اما پس از مدتی پی بردند که انفوزیون آن در بعضی بیماران واجد سطوح سرمی طبیعی منیزیوم نیز اثرات ضد آریتمی دارد. مکانیسم این اثرات شناخته نشده است اما مشخص شده است که منیزیم بر $Na^+/K^+$ ATPase، کانال‌های سدیمی، کانال‌های پتاسیمی ویژه و کانال‌های کلسیمی مؤثر است. به نظر می‌رسد، درمان با منیزیم در مبتلایان به آریتمی‌های ناشی از دیگوکسین در صورت وجود هیپومنیزیمی و نیز در بیماران به tosodes de pointes حتی در صورت طبیعی‌بودن منیزیم سرم، مورد مصرف داشته باشد. دوز تجویزی معمول آن ۱ گرم (به صورت سولفات) است که طی ۲۰ دقیقه به صورت داخل وریدی تجویز شده و در صورت نیاز بار دیگر تکرار می‌گردد. درک کامل اعمال و موارد مصرف منیزیم به عنوان یک داروی ضد آریتمی نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

## پتاسیم

اهمیت غلظت یون پتاسیم[2]، در داخل و خارج غشأ سلول قلبی بیش از این، در این فصل مورد بحث قرار گرفته است. اثرات افزایش $K^+$ سرمی می‌تواند در این دو مورد خلاصه گردد: ۱) دپلاریزه‌کردن پتانسیل استراحت و ۲) تثبیت پتانسیل غشا. مورد دوم با افزایش نفوذپذیری پتاسیم میسر می‌شود. هیپوکالمی به خصوص در حضور دیژیتالیس منجر به افزایش خطر ایجاد دپلاریزاسیون‌های متعاقب زودرس و تأخیری و فعالیت ضربان‌سازی نابجا می‌گردد. هیپرکالمی ضربان‌سازهای نابجا را نیز سرکوب کرده (جهت سرکوب گره سینوسی دهلیزی (SA)، باید هیپرکالمی شدید وجود داشته باشد) و هدایت را کند می‌کند. از آنجا که هم کمبود و هم افزایش پتاسیم بالقوه آریتمی‌زا است، درمان با پتاسیم در جهت طبیعی‌کردن گرادیان‌ها و ذخایر پتاسیم در بدن صورت می‌پذیرد.

## داروهایی که بر کانال کلریدی تأثیر می‌گذارند

چندین نوع از کانال‌های کلریدی شناخته شده‌اند. درحال حاضر هیچگونه داروی مؤثر بر کانال کلریدی که کاربرد بالینی داشته باشد در دسترس نیست، اما به هرحال کانال‌های کلریدی درگیر در سیستیک فیبروز و سایر شرایط بالینی اهمیت فراوانی بالینی را داشته و در حال بررسی هستند (کادر "آیا سیستیک فیبروز با قلب مرتبط است" را ببینید).

1- Magnesium
2- Potassium

## آیا سیستیک فیبروز با قلب مرتبط است؟

سیستیک فیبروز یک بیماری اتوزوم مغلوب وراثتی است که سبب نقص در ترشح $Cl^-$ در ریه‌ها می‌شود. نقص در ترشح کلر به واسطه موتاسیون در CFTR[1] (تنظیم‌کننده هدایت ترانس ممبران سیستیک فیبروز) کانال‌های کلریدی است که سبب تولید لایه ضخیم و دهیدراته موکوسی و عفونت مزمن باکتریایی می‌شود. اگرچه بیش از ۱۶۰۰ نوع موتاسیون در ژن CFTR شناخته شده است اما اغلب درمان‌های رایج شامل درمان عوارض و پیامدهای پایین‌دستی و بعدی سیستیک فیبروز ریوی است که به‌طور ثانویه ناشی از اختلال عملکرد کانال کلر CFTR بوده است. اخیراً FDA دارویی که تحریک‌کننده کانال $Cl^-$، CFTR باشد را تأیید نموده است، **ایواکافتور**[2] در درمان ۴٪ از بیماران سیستیک فیبروز با موتاسیون‌های خاص (G551D) مصرف می‌شود. ایواکافتور عملکرد کانال‌های CFTR را تقویت نموده که سبب عملکرد بهتر ریه‌ها می‌شود. مدولاتور دیگر CFTR، **کروفلمر**[3]، که کانال‌های $Cl^-$، CFTR را مهار می‌کند. اخیراً توسط FDA برای درمان اسهال ناشی از داروهای آنتی‌ویروس به تأیید رسیده است.

به‌طور خیلی جالبی مطالعات اخیر بیان کانال $Cl^-$، CFTR را در قلب به تأیید رسانیده‌اند، یعنی به نظر می‌رسد می‌توانند پتانسیل عمل را در طول تحریک سیستمیک تعدیل‌کننده چندین مدل حیوانی بیماری‌های قلبی پیشنهاد می‌کنند که کانال‌های $Cl^-$، CFTR نقش مؤثری در نارسایی قلبی و هایپرتروفی داشته و ممکن است علیه آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن نقص محافظت قلبی داشته باشند. نقش فیزیولوژیک و پاتولوژیک شناخته شده $Cl^-$، CFTR در قلب انسان همچنان نامشخص است، مشخص نیست که آیا تغییرات قلبی شاخصی در بیماران سیستیک فیبروز رخ می‌دهد یا خیر و آیا اثرات احتمالی دو داروی مدولاتور کانال CFTR، ایوکافتور و کروفلمر، همچنان نامشخص بوده و نیاز به بررسی دارد.

## ■ اصول استفاده بالینی از داروهای ضد آریتمی

مرز بین کارایی و بروز عوارض داروهای ضد آریتمی بسیار باریک است. لذا خطرات و فواید آنها باید به دقت بررسی شوند (کادر: اصول استفاده از داروهای ضد آریتمی در فیبریلاسیون دهلیزی را ببینید).

### ارزیابی قبل از درمان

قبل از شروع درمان با هر داروی ضد آریتمی چند مورد مهم باید مشخص شوند:

۱. **علت را برطرف کنید.** در صورت امکان باید عوامل ایجادکننده آریتمی تشخیص داده شده و حذف گردند. این عوامل نه تنها اختلالات هومئوستاز داخلی مانند هیپوکسی یا اختلالات الکترولیتی (به خصوص هیپوکالمی یا هیپومنیزیمی) بلکه درمان دارویی و بیماری‌های زمینه‌ای چون هیپرتیروئیدی یا بیماری قلبی زمینه‌ای را نیز در بر می‌گیرند. جداکردن این اختلالات از عوامل تحریک‌کننده‌ای چون ایسکمی میوکارد یا اتساع حاد قلبی که قابل درمان و برگشت‌پذیرند، اهمیت دارد.

۲. **یک تشخیص قطعی بدهید.** در مورد آریتمی‌ها باید یک تشخیص قطعی داده شود. به عنوان مثال، استفاده نادرست از وراپامیل در بیماران با تاکی‌کاردی بطنی که اشتباهاً به عنوان تاکی‌کاردی فوق بطنی تشخیص داده شده‌اند، می‌تواند سبب افت فشارخون و ایست قلبی شود. با عرضه و اعتباریابی هر چه بیشتر روش‌های پیچیدهٔ تعیین مکانیسم‌های زمینه‌ای آریتمی‌ها، ممکن است این امکان فراهم شود که مکانیسم‌های ویژه آریتمی‌ها مورد هدف قرار گیرند.

۳. **وضعیت پایه را تعیین کنید.** یک معیار عمده جهت تعیین دارو برای یک آریتمی یا بیمار خاص، توجه به بیماری قلبی زمینه‌ای وی می‌باشد. یک سؤال کلیدی این است که آیا قلب از لحاظ ساختاری، غیرطبیعی است. تعداد معدودی از داروهای ضد آریتمی جهت تجویز در بیماران دچار نارسایی احتقانی قلب و بیماری ایسکمیک قلب، بی‌خطر تشخیص داده شده‌اند. در واقع، بعضی از این داروها خطر بروز آریتمی را در بعضی از بیماری‌های خاص افزایش می‌دهند. به عنوان مثال می‌توان به نقش داروهای کلاس IC در بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلب، در افزایش این خطر اشاره نمود. جهت قضاوت درباره کارایی هر مداخله ضد آریتمی که انجام می‌شود، باید یک معیار قابل اعتماد تعیین شود. امروزه روش‌های متعددی برای تعیین این معیار به صورت کمی،

1- cystic fibrosis transmembrance conductance regulator
2- ivacaftor
3- crofelemer

## اصول استفاده از داروهای ضد آریتمی در فیبریلاسیون دهلیزی

فیبریلاسیون دهلیزی، شایع‌ترین آریتمی پایدار است که در طب بالینی دیده می‌شود. شیوع آن از ۰/۵٪ در سنین کمتر از ۶۵ سال تا ۱۰٪ در سنین بالاتر ۸۰ سال افزایش می‌یابد. تشخیص آن از طریق ECG معمولاً آسان است. همچنین ECG امکان تشخیص انفارکتوس میوکارد قلبی، هیپرتروفی بطن چپ و پیش تحریکی بطنی را نیز فراهم می‌آورد. هیپرتیروئیدی یک علت مهم درمان‌پذیر فیبریلاسیون دهلیزی است و جهت رد این احتمال باید در زمان تشخیص آزمایش تیروئید درخواست شود. وجود و شدت بیماری قلبی زمینه‌ای باید به کمک شرح حال بالینی و معاینه فیزیکی و ترجیحاً با استفاده از تکنیک‌های غیرتهاجمی مانند اکوکاردیوگرافی بررسی گردد.

درمان فیبریلاسیون دهلیزی جهت رفع علائم بیمار و پیشگیری از عوارضی چون ترومبوآمبولی و تاکی‌کاردی ناشی از نارسایی قلبی که نتیجه ضربانات قلبی کنترل نشده طولانی مدت هستند، آغاز می‌گردد. هدف از درمان اولیه، کنترل سرعت ضربان بطنی است. این هدف معمولاً با استفاده از یک داروی مسدودکننده کانال کلسیمی به تنهایی یا همراه با یک داروی مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک قابل دستیابی است. دیگوکسین در صورت وجود نارسایی قلبی می‌تواند ارزشمند باشد. هدف دوم، بازگرداندن و حفظ ریتم سینوسی طبیعی است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که کنترل ضربان (حفظ ضربان بطنی در محدوده ۸۰–۶۰ ضربان در دقیقه) در مقایسه با کنترل ریتم (تبدیل آریتمی به ریتم سینوسی طبیعی) نتیجه بهتری در سلامتی مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی در طولانی مدت داشته است. اگر کنترل ریتم مد نظر باشد، در ایالات متحده، معمولاً توسط کاردیوورسیون DC، ریتم سینوسی مجدداً برقرار می‌شود و در بعضی کشورها نیز ابتدا یک داروی ضد آریتمی کلاس ۱ تجویز می‌گردد. در مبتلایان به فیبریلاسیون دهلیزی حمله‌ای، با تک‌دوز بالای پروپافنون یا فلکائینید خوراکی می‌توان ریتم سینوسی را مجدداً برقرار نمود (جهت اطمینان از بی‌خطربودن آن باید بیمار در ابتدای تجویز، تحت نظر باشد). ایبوتیلید داخل وریدی نیز می‌تواند به سرعت ریتم سینوسی طبیعی را باز گرداند. جهت بازگرداندن ریتم سینوسی در شرایط اورژانس مانند فیبریلاسیون دهلیزی همراه با افت فشارخون یا آنژین، کاردیوورسیون DC روش ترجیحی است. پس جهت حفظ ریتم سینوسی طبیعی، یک داروی ضد آریتمی کلاس ۱ یا ۳ تجویز می‌گردد.

موجود است. این روش‌ها عبارتند از: پایش سیار طولانی، مطالعات الکتروفیزیولوژیکی که آریتمی مورد نظر را مجدداً ایجاد می‌کنند، تولید آریتمی مورد نظر با تست ورزش یا استفاده از پایش تلفنی جهت ثبت آریتمی‌های تک‌گیر اما علامت‌دار.

۴. **نیاز به درمان را ارزیابی کنید.** تشخیص یک اختلال در ریتم قلبی لزوماً نیاز به درمان ندارد. پیش از این در درمان نگهدارنده سرکوب آریتمی قلبی (CAST)، مثالی عالی از درمان‌های نگهدارنده، ارائه شده است.

### فواید و خطرات

تعیین فواید درمان ضد آریتمی، عملاً دشوار است. دو دسته از منافع می‌تواند در نظر گرفته شوند: کاهش علائم مربوط به آریتمی مانند تپش قلب، سنکوپ یا ایست قلبی و کاهش مرگ و میر بیماران علامت‌دار در طولانی مدت. از میان داروهایی که در این فصل مورد بحث قرار گرفتند، تنها در مورد مسدودکننده‌های $\beta$ کاهش مرگ‌ومیر بیماران نسبتاً فاقد علامت مشاهده شده است که مکانیسم زمینه‌ای این اثر هنوز مشخص نیست (فصل ۱۰ را ببینید).

درمان با داروهای ضد آریتمی، خطرات متعددی به همراه دارد. در بعضی موارد، خطر ایجاد یک عارضه جانبی واضحاً با دوز یا غلظت‌های پلاسمایی بالا در ارتباط است (مانند لرزش ناشی از لیدوکائین یا سینکونیسم ناشی از کینیدین). در سایر موارد، واکنش‌های نامطلوب ارتباطی با غلظت‌های پلاسمایی بالا ندارند (مانند آگرانولوسیتوز ناشی از پروکائینامید). در مورد بسیاری از واکنش‌های نامطلوب جدی داروهای ضد آریتمی، همراهی درمان دارویی و بیماری قلبی زمینه‌ای، مهم به نظر می‌رسد.

چند سندرم آریتمی ویژه که توسط داروهای ضد آریتمی برانگیخته می‌شوند نیز شناسایی شده‌اند که هر یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ای و فاکتورهای خطر خاص خود را دارا هستند. داروهایی چون کینیدین، سوتالول، ایبوتیلید و دوفتیلید که حداقل تا حدودی با کندکردن رپلاریزاسیون و طولانی‌کردن پتانسیل‌های عمل قلب، عمل می‌کنند، می‌توانند منجر به طولانی‌شدن واضح فاصله QT و torsades de pointes شوند.

درمان torsades نیازمند تشخیص آریتمی، قطع داروی ایجادکننده، تصحیح هیپوکالمی و درمان با مانورهایی است که ضربان قلب را افزایش دهند (استفاده از ضربان‌ساز یا ایزوپروترنول). منیزیم داخل وریدی نیز حتی در بیمارانی که سطح منیزیم آنها طبیعی است، به نظر مؤثر می‌رسد.

داروهایی که هدایت را به طور قابل ملاحظه‌ای کند می‌کنند (مانند فلکائینید یا غلظت‌های بالای کینیدین)، می‌توانند منجر به افزایش بروز آریتمی‌های ورود مجدد شوند که در این موارد، تاکی‌کاردی بطنی در بیماران با سابقه انفارکتوس میوکارد (که در آنها ممکن است به طور بالقوه یک مدار ورود مجدد وجود داشته باشد)، قابل ذکر است. درمان در این شرایط شامل تشخیص، قطع داروی ایجادکننده و تجویز سدیم داخل وریدی می‌باشد.

## هدایت درمان ضد آریتمی

فوریت شرایط بالینی، روش و سرعت شروع دارو را تعیین می‌کند. اگر به اثر فوری دارو نیاز باشد، شیوه داخل وریدی ترجیح داده می‌شود. با تجویز چند دوز یکجای وریدی آهسته رهش می‌توان به سطوح درمانی دارو دست یافت. درمان دارویی زمانی مؤثر محسوب می‌شود که آریتمی مورد نظر سرکوب شده (براساس معیار پایه‌ای تعیین شده) و عوارض به وجود نیامده باشد. بالعکس، درمان دارویی نباید غیرمؤثر محسوب شود مگر این که در حالی که آریتمی سرکوب نشده است، عوارض ایجاد شوند.

پایش غلظت پلاسمایی دارو می‌تواند مکمل مفیدی در کنترل درمان ضد آریتمی باشد. همچنین غلظت پلاسمایی دارو در ایجاد پذیرش درمان طولانی‌مدت توسط بیمار و نیز تشخیص تداخلات دارویی (که ممکن است منجر به غلظت‌های بسیار بالایی با وجود مقادیر تجویزی کم یا غلظت‌های بسیار پایین با وجود مقادیر تجویزی زیاد گردند)، اهمیت دارد.

## پاسخ مطالعه مورد

این بیمار در طول اپیزودهای راجعه از فیبریلاسیون دهلیزی، علائم مشخصی بروز می‌دهد. حداکثر سرعت ضربان قلب مشخصاً زیاد نیست. به نظر می‌رسد که حفظ ریتم سینوسی طبیعی در این بیمار با اهمیت باشد. اکوکاردیوگرام نقص در عملکرد بطن چپ را نشان می‌دهد. انتخاب دارویی که در نارسایی قلبی تحمل شده و توانایی کاهش یا معکوس نمودن فیبریلاسیون دهلیزی را داشته باشد برای مثال دوفتیلید یا آمیودارون به نظر مناسب باشد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **SODIUM CHANNEL BLOCKERS** | |
| Disopyramide | Generic, Norpace, Norpace CR |
| Flecainide | Generic, Tambocor |
| Lidocaine | Generic, Xylocaine |
| Mexiletine | Generic, Mexitil |
| Procainamide | Generic, Pronestyl, Procan-SR |
| Propafenone | Generic, Rythmol |
| Quinidine sulfate (83% quinidine base) | Generic |
| Quinidine gluconate (62% quinidine base) | Generic |
| Quinidine polygalacturonate (60% quinidine base) | Cardioquin |
| **BETA BLOCKERS LABELED FOR USE AS ANTIARRHYTHMICS** | |
| Acebutolol | Generic, Sectral |
| Esmolol | Generic, Brevibloc |
| Propranolol | Generic, Inderal |

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ACTION POTENTIAL-PROLONGING AGENTS** | |
| Amiodarone | Generic, Cordarone |
| Dofetilide | Tikosyn |
| Dronedarone | Multaq |
| Ibutilide | Generic, Corvert |
| Sotalol | Generic, Betapace |
| **CALCIUM CHANNEL BLOCKERS** | |
| Diltiazem | Generic, Cardizem |
| Verapamil | Generic, Calan, Isoptin |
| **MISCELLANEOUS** | |
| Adenosine | Generic, Adenocard |
| Magnesium sulfate | Generic |
| **DRUGS THAT ACT ON CHLORIDE CHANNELS** | |
| Ivacaftor (labeled for use in cystic fibrosis) | Kalydeco |
| Crofelemer (labeled for use in diarrhea induced by anti-HIV drugs) | Fulyzaq |

**خلاصه: داروهای ضد آریتمی (فصل ۱۴)**

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **کلاس IA** | | | | |
| • پروکائینامید | بلوک $I_{Na}$ (اولیه) و $I_{Kr}$ (ثانویه) | آهسته کردن سرعت هدایت و ریتم ضربان‌ساز، طولانی‌کردن مدت پتانسیل عمل و جداکردن کانال‌های $I_{Na}$ با کینتیک متوسط. اثرات مستقیم دپرسان بر گره سینوسی ـ دهلیزی و گره دهلیزی ـ بطنی | اغلب آریتمی‌های بطنی و دهلیزی. داروی خط دوم جهت اغلب آریتمی‌های پایدار قلبی مرتبط با انفارکتوس حاد میوکارد | خوراکی، IV، IM. طی متابولیسم کبدی و تبدیل به N ـ استیل پروکائینامید (NAPA؛ مراجعه به متن)، حذف می‌شود. NAPA در بروز torsades de pointes در بیماران با نارسایی کلیوی دخیل است. سمیت: کاهش فشارخون، درمان طولانی‌مدت باعث بروز علایم برگشت‌پذیر لوپوس می‌شود. |
| • دی‌سوپیرامید: مشابه پروکائینامید ولی اثرات ضد موسکارینی واضح؛ ممکن است باعث تشدید نارسایی قلبی شود. | | | | |
| • کینیدین: مشابه پروکائینامید ولی بسیار پرعارضه‌تر (سین‌کونیسم، torsades)، به ندرت مصرف می‌شود فصل ۵۲ در رابطه با مالاریا را ببینید. | | | | |
| **کلاس IB** | | | | |
| • لیدوکائین | بلوک کانال سدیم ($I_{Na}$) | کانال‌های فعال و غیرفعال با کینتیک سریع را بلوک می‌کند. پتانسیل عمل را طولانی نمی‌کند و احتمالاً کوتاه می‌کند. | تاکی‌کاردی بطنی را خاتمه می‌بخشد و از فیبریلاسیون بطنی پس از کاردیوورسیون پیشگیری می‌کند. | IV. متابولیسم کبدی طی گذر اول. کاهش دوز در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی یا اختلال کبدی. سمیت: علایم نورولوژیک |
| • مکسیلتین: مشابه خوراکی لیدوکائین، در آریتمی‌های بطنی و سندرم‌های درد مزمن تجویز می‌گردد. | | | | |
| **کلاس IC** | | | | |
| • فلکائینید | بلوک کانال سدیمی ($I_{Na}$) | از اقسام کانال‌ها با کینتیک آهسته متمایز است. در مدت پتانسیل عمل تغییری نمی‌دهد. | آریتمی‌های فوق‌بطنی در بیماران با قلب طبیعی. در شرایط ایسکمیک مصرف نمی‌شود (پس از انفارکتوس قلبی) | خوراکی: متابولیسم کبدی و کلیوی. نیمه عمر: ۲۰ ساعت. سمیت: آریتمی‌زا |
| • پروپافنون: از طریق خوراکی فعال است، اثرات ضعیف بلوک‌کننده $\beta$ آریتمی‌های فوق‌بطنی، متابولیسم کبدی | | | | |
| • موری‌سیزین: مشتقات فنوتیازینی، فعال از طریق خوراکی، آریتمی‌های بطنی، آریتمی‌زا، از بازار مصرف دارویی ایالات متحده خارج شده است | | | | |
| **کلاس ۲** | | | | |
| • پروپرانولول | بلوک گیرنده آدرنرژیک $\beta$ | اثرات غشایی مستقیم (بلوک کانال سدیمی) و طولانی‌کردن مدت پتانسیل عمل. کندکردن اتوماتیسیته گره SA و سرعت هدایت در گره AV | آریتمی‌های دهلیزی، پیشگیری از تکرار انفارکتوس‌ها و مرگ ناگهانی | خوراکی، تزریقی. طول اثر: ۴.۶ ساعت. سمیت: آسم، بلوک AV، نارسایی قلبی حاد. تداخلات: با سایر داروهای تضعیف کننده قلبی و کاهش دهنده فشارخون |
| • اسمولول: کوتاه‌اثر، تنها از طریق IV؛ جهت آریتمی‌های حین جراحی و سایر آریتمی‌های حاد | | | | |

خلاصه: داروهای ضد آریتمی (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **کلاس ۳** | | | | |
| • آمیودارون | بلوک کانال‌های $I_{Kr}$، $I_{Na}$، $I_{Ca\text{-}L}$ و گیرنده‌های آدرنرژیک بتا | طولانی‌کردن پتانسیل عمل و فاصله QT، کاهش ضربان قلب و هدایت گره AV، کاهش بروز torsades de pointes | آریتمی‌های بطنی جدی و آریتمی‌های فوق‌بطنی | خوراکی، IV. جذب و تجمع بافتی متغیر. متابولیسم کبدی، حذف پیچیده و آهسته. سمیت: برادی‌کاردی و بلوک قلبی در قلب بیمار، اتساع عروق محیطی، سمیت ریوی و کبدی، هیپو یا هیپرتیروئیدیسم. تداخلات: بسیار، براساس متابولیسم CYP |
| • دوفتیلید | بلوک $I_{Kr}$ | طولانی‌کردن پتانسیل عمل و دوره تحریک‌ناپذیری مؤثر | درمان نگهدارنده و یا جهت بازگرداندن ریتم سینوسی در فیبریلاسیون دهلیزی | خوراکی. دفع کلیوی. سمیت: torsades de pointes (آغاز در بیمارستان). تداخلات: اثرات فزاینده با سایر داروهای طولانی‌کننده QT |
| • سوتالول: بلوک گیرنده $\beta$ اثر مستقیم بر طولانی‌کردن زمان پتانسیل عمل، کاربرد در آریتمی بطنی و فیبریلاسیون دهلیزی | | | | |
| • ایبوتیلید: بلوک کانال پتاسیمی، می‌تواند جریان رو به داخل را مهار کند. تجویز IV جهت فلاتر و فیبریلاسیون دهلیزی | | | | |
| • درون‌دارون: مشتق آمیودارون، اثرات بر چند کانال، کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به فیبریلاسیون دهلیزی | | | | |
| • ورناکالانت: تحقیقاتی، اثر بر چندین کانال در دهلیز، طولانی‌کردن زمان تحریک‌ناپذیری دهلیزی، مؤثر در فیبریلاسیون دهلیزی | | | | |
| **کلاس ۴** | | | | |
| • وراپامیل | بلوک کانال کلسیم (نوع L و $I_{Ca}$) | اتوماسیون گره SA را کند و سرعت هدایت گره AV را زیاد می‌کند. انقباض‌پذیری قلب را می‌کاهد. کاهش فشارخون | تاکی‌کاردی فوق‌بطنی، پرفشاری خون، آنژین | خوراکی، وریدی، متابولیسم کبدی. احتیاط در بیماران دچار نارسایی کبدی. سمیت و تداخلات: فصل ۱۲ را ببینید. |
| • دیازپام: شبه وراپامیل | | | | |
| **گوناگون** | | | | |
| • آدنوزین | فعال‌کننده جریان رو به داخل تصحیح کننده $I_K$، بلوک $I_{Ca}$ | بلوک بسیار کوتاه ولی اغلب کامل گره AV | تاکی‌کاردی فوق‌بطنی حمله‌ای | تنها IV. طول اثر: ۱۵ـ۱۰ ثانیه. سمیت: گرگرفتگی، گرفتگی قفسه سینه، سرگیجه<br>تداخلات: کم |
| • منیزیوم | کم شناخته‌شده. تداخل با $Na^+/K^+$ ATPase و کانال‌های $K^+$ و $Ca^{2+}$ | طبیعی‌نمودن سطوح پلاسمایی افزایش یافته $Mg^{2+}$ | torsades de pointes، آریتمی‌زایی ناشی از دیژیتال | IV. طول اثر به میزان دوزاژ بستگی دارد.<br>سمیت: ضعف عضلانی در مسمومیت با دوزهای بالا |
| • پتاسیم | افزایش نفوذپذیری به $K^+$ و جریان $K^+$ | ضربان‌سازهای نابجا را کند می‌کند. سرعت هدایت در قلب را می‌کاهد | آریتمی ناشی از دیژیتال. آریتمی مرتبط با هیپوکالمی | خوراکی، IV. سمیت: آریتمی‌های ورود مجدد، فیبریلاسیون یا ایست قلبی در موارد مسمومیت |



فصل ۱۵

# داروهای دیورتیک مدر

## مطالعه مورد

بیمار ۶۵ ساله با سابقه دیابت و بیماری مزمن کلیوی با سطح پایه کراتینین ۲/۸mg/dL مراجعه می‌کند. علیرغم مصرف پنج نوع مختلف از داروهای ضدفشارخون، فشارخونی وی ۱۷۶/۹۲ میلی‌متر جیوه بوده، وی مبتلا به ادم درجهٔ ۲ تا +۳ بوده است. وی به مدت یک سال از فوروزماید با دوز ۸۰ میلی‌گرم استفاده می‌نموده است. وی همچنین مبتلا به دیس‌پنه خفیف بوده است. در بررسی کلینیکی داروی هیدروکلروتیازید با دوز روزانه ۲۵ میلی‌گرم برای بهبود فشارخون وی تجویز شده تا همچنین علائم و نشانه‌های افزایش حجم وی نیز بهبود یابد. دو هفته بعد بیمار با علائم ضعف، بی‌اشتهایی عمومی مراجعه می‌کند. فشارخون وی ۹۱/۵۸ میلی‌متر جیوه بوده و کاهش وزنی معادل ۱۵ کیلوگرم داشته است. یافته‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده سطح کراتینین به میزان ۱۰/۸mg/dL است. چه عاملی موجب بیماری کلیوی این فرد شده است؟ دلیل این کاهش وزن چه بوده است؟ و چه مواردی را بایستی به منظور پیشگیری از بستری شدن این بیمار رعایت کرد؟

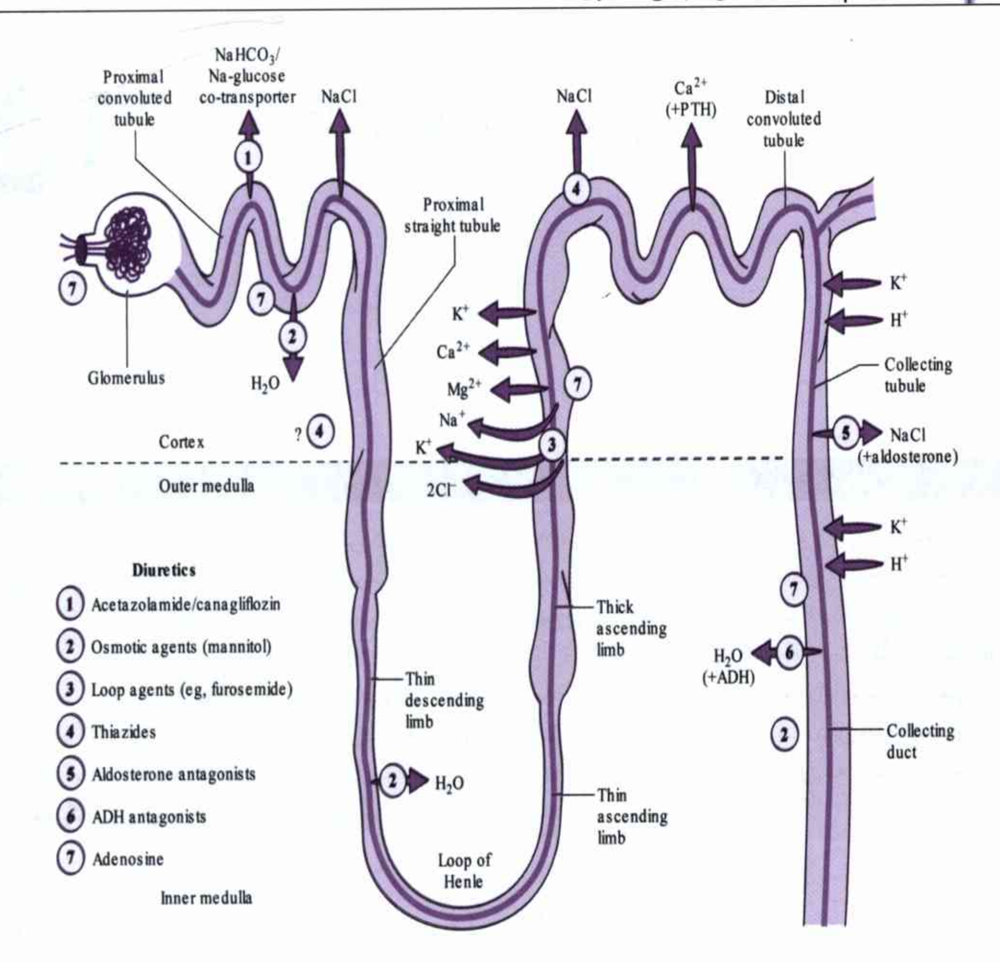
اختلالات حجم مایع بدن و ترکیب الکترولیت‌ها مشکلات بالینی شایع و مهمی هستند. داروهایی که عملکردهای انتقالی ویژه‌ای را در لوله‌های کلیوی مسدود می‌کنند، ابزار بالینی سودمندی در درمان این اختلالات می‌باشند. اگرچه عوامل متنوعی که حجم ادرار را افزایش می‌دهند (مدرها) از زمان‌های بسیار قدیم معرفی شده‌اند، اما اولین بار در سال ۱۹۳۷ مهار کننده‌های انهیدراز کربنیک برای اولین بار معرفی شدند و در سال ۱۹۵۷ بود که داروی مدر قدرتمند و مفید کلروتیازید در دسترس قرار گرفت.

از نظر لغوی «دیورتیک» دارویی است که حجم ادرار را افزایش می‌دهد در حالی که یک ناتریورتیک سبب افزایش دفع ادراری سدیم شده و یک آکوارتیک[1] سبب افزایش دفع آب بدون املاح خواهد شد. از آنجا که دفع‌کننده‌های سدیم تقریباً همیشه دفع آب را نیز افزایش می‌دهند، معمولاً دیورتیک نامیده می‌شوند. دیورتیک‌های اسموتیک و آنتاگونیست‌های هورمون آنتی‌دیورتیک (به بخش داروهایی که دفع آب را تغییر می‌دهند، مراجعه کنید)، دیورتیک‌هایی هستند که مستقیماً ناتریورتیک نمی‌باشد.

این فصل به سه بخش تقسیم شده است. بخش اول به بررسی مکانیسم‌های انتقالی توبولی می‌پردازد. نفرون‌ها از نظر ساختمانی و عملکردی به بخش‌های مختلفی تقسیم می‌شوند (شکل ۱-۱۵ و جدول ۱-۱۵). چندین نوع اوتاکوئید که در وقایع متنوع و پیچیده در فرآیندهای فیزیولوژیک کلیه ترشح می‌شوند (آدنوزین، پروستاگلاندین و اورودیلاتین، اواتاکوئید کلیوی که تناسب نزدیکی با پپتید ناتریورتیک دهلیزی دارد) نیز در این فصل بحث شده‌اند، بخش دوم در مورد فارماکولوژی داروهای مدر بحث می‌کند. بسیاری از مدرها، اثرات خود را بر پروتئین‌های انتقالی ویژه در غشای سلول‌های اپی‌تلیال لوله‌های کلیوی اعمال می‌کنند. سایر مدرها یا با اثرات اسموزی خود مانع جذب آب می‌شوند (مانیتول) یا آنزیم‌ها را مهار می‌کنند (استازولامید) و یا با

---

1- Aquartic




**شکل ۱-۱۵.** سیستم‌های انتقالی لوله‌ای و جایگاه عمل مدرها. ADH= هورمون آنتی‌دیورتیک؛ PTH= هورمون پاراتیروئید.

گیرنده‌های هورمونی در سلول‌های اپی‌تلیال کلیوی تداخل می‌کنند (واپتان‌ها یا آنتاگونیست‌های وازوپرسین). فیزیولوژی هر قطعه از نفرون با فارماکولوژی داروهایی که در آنجا عمل می‌کنند ارتباط نزدیکی دارد، که در بخش دوم این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند. در نهایت کاربردهای بالینی داروهای مدر در بخش سوم فصل توضیح داده شده‌اند.

## ■ مکانیسم‌های انتقالی لوله‌های کلیوی

### لوله نزدیک

بی‌کربنات سدیم ($NaHCO_3$)، کلرید سدیم (NaCl) گلوکز، اسیدهای آمینه و دیگر مواد آلی محلول، از طریق سیستم‌های انتقالی ویژه در ابتدای لوله نزدیک (لوله پیچیده نزدیک[1] PCT) بازجذب می‌شوند. یون‌های پتاسیم ($K^+$) از طریق بین سلولی بازجذب می‌شوند. آب به صورت غیرفعال بازجذب شده و اسمولالیته مایع موجود در لوله نزدیک را در سطح تقریباً ثابتی نگه می‌دارد. با پیشروی مایع در طول لوله نزدیک، غلظت لوله‌ای[2] این محلول‌ها نسبت به غلظت اینولین[3] کاهش می‌یابد. اینولین یک نشانگر تجربی است که داخل لوله‌های کلیوی تراوش می‌شود ولی نه بازجذب می‌شود و نه ترشح. حدود ۶۶٪ یون‌های سدیم ترشح شده ($Na^+$)، ۸۵٪ بی‌کربنات)، ۶۵٪ پتاسیم، ۶۰٪ آب و عملاً تمام گلوکز و اسیدهای آمینه تراوش شده در لوله نزدیک بازجذب می‌شوند.

از بین مواد محلول متنوعی که در لوله نزدیک بازجذب

1- Proximal convoluted tubule
2- Luminal
3- Inulin

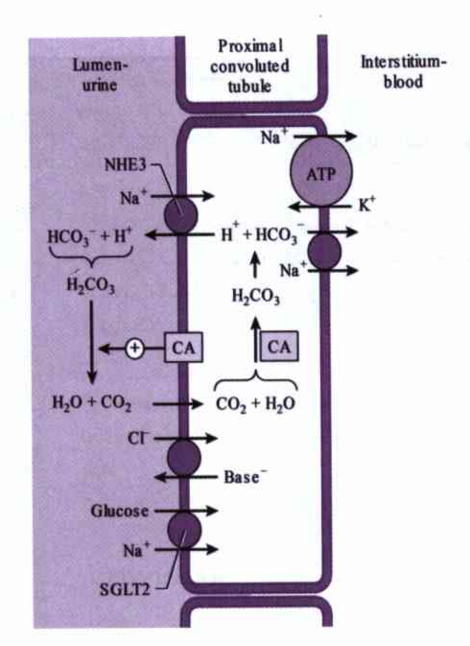
جدول ۱-۱۵ قطعات عمده نفرون و عملکردهای آنها

| بخش | عملکرد | نفوذپذیری به آب | ترانسپورتر و هدف دارویی اولیه در سطح غشا آپیکال | دیورتیک با عملکرد اصلی |
|---|---|---|---|---|
| گلومرول | تشکیل فیلتراسیون گلومرولی | به شدت زیاد | وجود ندارد | وجود ندارد |
| توبول‌های پیچیده پروگزیمال (PCT) | بازجذب ۶۵٪ از $Na^+$، $K^+$ و $Ca^+$ و $Mg^+$ و ۸۵٪ فیلتره شده و بازجذب ۸۵٪ $NaHCO_3$ و تقریباً ۱۰۰٪ از گلوکز و آمینو اسید، بازجذب ایزواسموتیک آب | به شدت زیاد | (NHE3)Na/H[1] کربونیک انهیدراز؛ کوترانسپورتر سدیم /گلوکز نوع ۲ (SGLT2) | مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز آنتاگونیست آدنوزین (تحت بررسی) |
| بخش توبول‌های مستقیم پروگزیمال | ترشح و بازجذب اسیدها و بازهای آلی شامل اسید اوریک و اغلب دیورتیک | خیلی زیاد | ترانسپورترهای اسیدها (برای مثال اوریک اسید) و بازها | وجود ندارد |
| بخش ضخیم پایین‌رونده قوس هنله | بازجذب غیرفعال آب | زیاد | آکواپورین | وجود ندارد |
| بخش ضخیم بالارونده قوس هنله (TAL) | بازجذب فعال ۲۵-۱۵٪ از سدیم، پتاسیم، کلر فیلترشده، بازجذب ثانویه $Ca^+$ و $Mg^{+2}$ | خیلی کم | Na/K/2Cl(NKCC2) | |
| لوله پیچیده دور (DCT) | بازجذب فعال ۸-۴٪ از $Na^+$ و $Cl^-$ فیلترشده؛ بازجذب کلسیم تحت کنترل هورمون پاراتیروئید | خیلی کم | Na/Cl(NCC) | تیازیدی‌ها |
| توبول جمع‌کننده قشری (CCT) | بازجذب سدیم (۵-۲٪) که با ترشح $K^+$ و $H^+$ جفت شده است | متغیر[2] | کانال‌های سدیم (ENaC) و $K^+$[1]، ترانسپورتر $H^+$، آکواپورین[1] | دیورتیک نگهدارنده $K^+$، آنتاگونیست آدنوزین (تحت بررسی) |
| مجرای جمع‌کننده مدولاری | بازجذب آب تحت کنترل وازوپرسین | متغیر[2] | آکواپورین | آنتاگونیست‌های وازوپرسین |

۱. در حال حاضر هدف دارویی موجود نمی‌باشد.

۲. با فعالیت وازوپرسین کنترل می‌شود.

می‌شوند، $NaHCO_3$ و NaCl از همه بیشتر تحت تأثیر داروهای مدر قرار می‌گیرند. از میان مدرهای موجود تنها یک گروه از آنها (مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز که مانع بازجذب $NaHCO_3$ می‌شوند)، به طور عمده در PCT عمل می‌کنند. با توجه به مقدار فراوان NaCl بازجذبی در این قطعه، دارویی که بازجذب NaCl از لوله نزدیک را به طور اختصاصی مسدود کند، یک مدر بسیار قدرتمند خواهد بود. آنتاگونیست‌های گیرنده آدنوزین که در حال حاضر تحت مطالعات کامل بالینی قرار دارند، اصولاً بر روی PCT عمل کرده و به نظر می‌رسد که به جای دیورز $NaHCO_3$ سبب دفع NaCl می‌شود. بازجذب بیکربنات سدیم که توسط PCT صورت می‌پذیرد با فعالیت مبادله کننده $Na^+/H^+$ $(NHE_3)$ که در غشاء لومینال سلول‌های اپی‌تلیال قرار دارند، آغاز می‌شود (شکل ۲-۱۵). این سیستم انتقالی امکان ورود سدیم از لومن توبولی به داخل سلول در تبادل با خروج پروتون ($H^+$) از داخل سلول را فراهم می‌کند. همانند تمام بخش‌های نفرون $Na^+/K^+$-ATPase در غشاء قاعده‌ای ـ جانبی $Na^+$ بازجذب شده را به فضای بینابینی پمپ می‌کند تا همچنان غلظت سدیم داخل سلولی را در مقادیر کم حفظ کند. $H^+$ ترشح شده به لومن با بیکربنات ($HCO_3^-$) ترکیب شده و $H_2CO_3$ (اسید کربنیک) ساخته می‌شود که به سرعت توسط انهیدراز کربنیک به $CO_2$ و $H_2O$ تبدیل می‌شود. $CO_2$ تولید شده حاصل از هیدرولیز $H_2CO_3$ با انتشار ساده به سلول‌های توبولی پروگزیمال وارد شده




**شکل ۲-۱۵.** مبادله $Na^+/H^+$ (از طریق NHE3) و بازجذب بی‌کربنات از غشأ راسی سلول لوله پیچیده نزدیک. $Na^+/K^+$ ATPase در غشأ قاعده جانبی قرار دارد تا سطوح سدیم و پتاسیم درون سلولی را در محدوده طبیعی حفظ کند. به دلیل برقراری سریع تعادل، غلظت مواد محلول در مایع بینابینی و خون یکسان است. کربنیک انهیدراز (CA) علاوه بر حاشیه مسواکی غشاء مجرایی توبول پروگزیمال SGLT، ترانسپورتر $Na^+$ / گلوکز است در سایر مناطق نیز یافت می‌شود.

و دوباره با آب ترکیب شده و تحت تأثیر انهیدراز کربنیک $H_2CO_3$ می‌سازد. سپس این $H_2CO_3$ ساخته شده، شکسته شده و $H^+$ جهت انتقال توسط مبادله کننده $Na^+/H^+$ در دسترس قرار گرفته و بی‌کربنات ($H_2CO_3^-$) نیز توسط ناقلین غشا قاعده‌ای جانبی به بیرون از سلول رانده می‌شوند (شکل ۲-۱۵). بنابراین بازجذب بیکربنات توسط توبول پروگزیمال وابسته به فعالیت **کربنیک انهیدراز** است. این آنزیم می‌تواند توسط استازولامید و سایر مهارکننده‌های **کربنیک انهیدراز** مهار شود.

اخیراً مهارکننده‌های ترانسپورتر سدیم ـ گلوکز، ایزوفرم ۲، (SGLT2، شکل ۲-۱۵) در درمان دیابت شیرین به تأیید رسیده‌اند. اگرچه که به عنوان عوامل دیورتیکی به تأیید نرسیده‌اند، اما دارای ویژگی‌های دیورتیکی بوده که با افزایش سریع و دفع گلوکز همراه است (ادامه را ببینید).

آدنوزین که به دنبال هیپوکسی و مصرف ATP آزاد می‌شود، مولکولی با چهار نوع گیرنده متفاوت بوده که اثرات پیچیده‌ای بر انتقال $Na^+$ در بخش‌های مختلف نفرون دارد. اگر چه که این ماده جهت کاهش مصرف انرژی توسط کلیه میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) را کاهش می‌دهد، اما با تحریک فعالیت NHE3 بازجذب $Na^+$ در توبول پروگزیمال را افزایش می‌دهد. دسته جدیدی از داروها که در واقع آنتاگونیست‌های گیرنده $A_1$ آدنوزین می‌باشند اخیراً یافت شده و به طور معنی‌داری بازجذب NaCl از توبول‌های جمع کننده و همچنین فعالیت NHE3 در توبول‌های پروگزیمال را کاهش می‌دهند. این داروها همچنین اثرات قدرتمندی بر وازوموتور عروق ریز کلیه دارند (اوتاکوئیدها، فارماکولوژی داروهای مدر و نارسایی قلبی را در ادامه ببینید).

در انتهای لوله نزدیک، از آنجا که بخش اعظم $HCO_3^-$ و مواد آلی محلول از مایع لوله‌ای برداشت شده‌اند، مایع باقی‌مانده عمدتاً حاوی NaCl است. در این شرایط، بازجذب $Na^+$ ادامه یافته اما $H^+$ ترشح شده توسط مبادله‌کننده $Na^+/H^+$، دیگر نمی‌تواند به $HCO_3^-$ متصل شود. $H^+$ آزاد سبب افت pH مایع مجرایی شده و یک مبادله‌کننده $Cl^-$ / باز (که هنوز به خوبی شناخته نشده است) را فعال می‌کند (شکل ۲-۱۵). اثر خالص مبادله $Na^+/H^+$ و $Cl^-$/ باز، بازجذب NaCl است. هنوز، داروی مدری شناخته نشده است که بر این فرآیند اثر کند.

سیستم‌های ترشحی اسیدهای آلی در یک سوم میانی قسمت مستقیم لوله نزدیک (قطعه $S_2$) واقعند. این سیستم‌ها، اسیدهای آلی مختلف (اسید اوریک، داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی [NSAIDs]، مدرها، آنتی‌بیوتیک‌ها و غیره) از خون به مایع لوله‌ای ترشح می‌کنند. بنابراین، این سیستم‌ها به مدرها کمک می‌کنند تا به سمت مجرائی دست پیدا کنند. اکثر مدرها در سمت مجرائی عمل می‌کنند. سیستم‌های ترشحی بازهای آلی (کراتینین، کولین و غیره) نیز در قطعات ابتدایی ($S_1$) و میانی ($S_2$) لوله نزدیک قرار دارند.

## قوس هنله

لوله نزدیک در مرز بین بخش داخلی و خارجی مدولای خارجی به بازوی باریک نزولی قوس هنله تخلیه می‌شود. آب با نیروی اسمزی موجود در بافت بینابینی هیپرتونیک مدولا، از بازوی نزولی این قوس بازجذب می‌شود. در قوس هنله نیز مانند لوله نزدیک، مواد محلول نفوذناپذیر مانند مانیتول، با بازجذب آب مقابله می‌کنند. لذا این مواد فعالیت آکواریتیک دارند. بازوی باریک

صعودی به آب نسبتاً نفوذناپذیر است، اما نسبت به برخی مواد محلول تا حدودی نفوذپذیر می‌باشد.

بازوی ضخیم صعودی[1] (TAL) قوس هنله که به دنبال بازوی باریک قرار دارد، به طور فعال، NaCl را از لومن (حدود ۲۵٪ سدیم تراوش شده) بازجذب می‌کند اما برخلاف لوله نزدیک و بازوی باریک نزولی قوس هنله، تقریباً به آب نفوذناپذیر است. بنابراین بازجذب نمک در TAL، مایع لوله‌ای را رقیق می‌کند و به همین دلیل این قسمت **"قطعه رقیق‌کننده"**[2] خوانده می‌شود. بخشی از بازوی ضخیم صعودی که در مدولا قرار دارد سبب ایجاد هایپرتونوسیته در مدولا می‌شود و بنابراین نقش مهمی نیز در تغلیظ ادرار توسط لوله جمع‌کننده ایفا می‌کند.

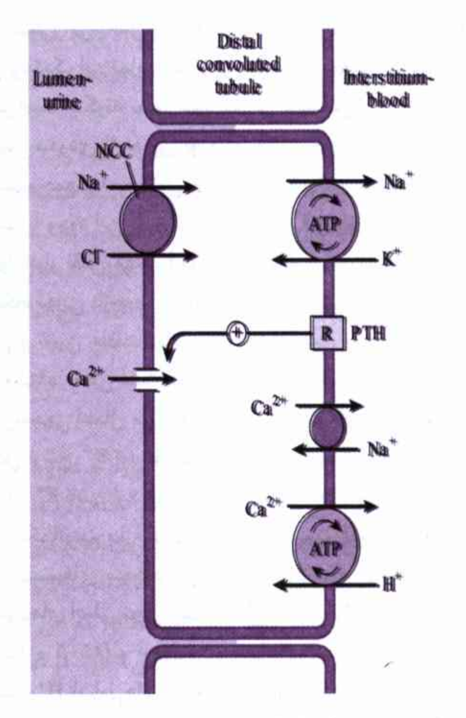
سیستم انتقالی NaCl در غشاء مجرایی TAL، یک هم انتقال‌دهنده $Na^+/K^+/2Cl^-$ است که (NKCC2 یا NK2CL خوانده می‌شود) (شکل ۳-۱۵). این ناقل توسط داروهای دیورتیکی به نام مدرهای مؤثر بر قوس، به طور انتخابی مسدود می‌شوند گرچه خود ناقل $Na^+/K^+/2Cl^-$ از نظر الکتریکی خنثی است (دو کاتیون و دو آنیون با هم منتقل می‌شوند)، عمل ناقل سبب تجمع بیش از حد $K^+$ در سلول می‌شود (از طریق کانال‌های ROMK). انتشار رو به عقب این $K^+$ به مجرای لوله، سبب ایجاد پتانسیل الکتریکی مثبت در مجرا می‌شود که نیرویی

**شکل ۳-۱۵.** مسیرهای انتقال یونی از غشاهای مجرایی و قاعده‌ای جانبی یک سلول بازوی ضخیم صعودی هنله. پتانسیل الکتریکی مثبت مجرا که توسط انتشار رو به عقب $K^+$ ایجاد می‌شود، سبب بازجذب کاتیون‌های دو ظرفیتی (و یک ظرفیتی) از مسیر بین سلولی می‌شود. NKCC2 ناقل اصلی در غشأ مجرایی است.

جهت بازجذب کاتیون‌ها را (از جمله منیزیم و کلسیم) از راه بین سلولی فراهم می‌آورد. بنابراین، مهار انتقال نمک توسط مدرهای مؤثر بر قوس در بازوی ضخیم صعودی (که پتانسیل مثبت مجرا را کاهش می‌دهد) سبب افزایش دفع ادراری کاتیون‌های دو ظرفیتی علاوه بر NaCl می‌شود.

## لوله پیچیده دور

تنها حدود ۱۰٪ از NaCl تراوش شده، در لوله پیچیده دور[3] (DCT) بازجذب می‌گردد. این قطعه نیز مانند بازوی ضخیم صعودی لوله هنله نسبتاً به آب نفوذناپذیر است و بازجذب NaCl مایع لوله‌ای را بیشتر رقیق می‌کند. انتقال NaCl از DCT توسط هم انتقال‌دهنده $Na^+$ و $Cl^-$ حساس به تیازید انجام می‌شود که از نظر الکتریکی خنثی است (NCC، شکل ۴-۱۵).




**شکل ۴-۱۵.** مسیرهای انتقال یونی در غشاهای مجرایی و قاعده‌ای ـ جانبی یک سلول لوله پیچیده دور همانند تمام سلول‌های لوله‌ای، در غشأ قاعده‌ای جانبی $Na^+/K^+$ ATPase وجود دارد. NCC ناقل اصلی سدیم و کلر در غشأ مجرایی است (R= گیرنده هورمون پاراتیروئید [PTH]).

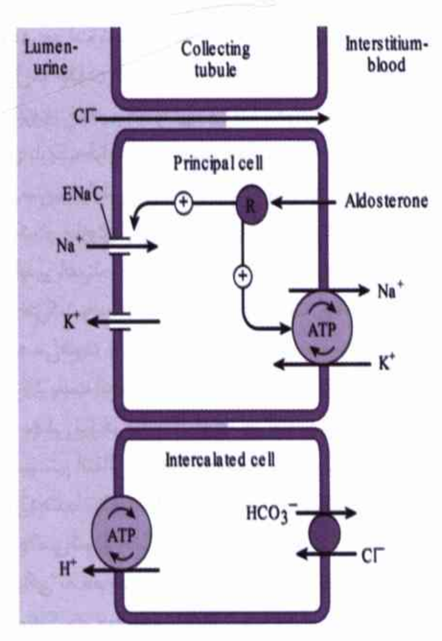
1- Thick ascending limb 2- Diluting segment
3- Distal convoluted

از آنجایی که $K^+$ برخلاف TAL، در عرض غشای راسی DCT بازیافت نمی‌شود، هیچ پتانسیل مثبتی در این قطعه وجود ندارد و $Ca^{2+}$ و $Mg^{2+}$ با نیروهای الکتریکی از مجرای لوله خارج نمی‌شوند. در عوض، $Ca^{2+}$ به طور فعال از طریق یک کانال $Ca^{2+}$ راسی و مبادله‌کننده $Na^+/Ca^{2+}$ به سلول‌های اپی‌تلیال DCT بازجذب می‌شود (شکل ۴-۱۵). این فرآیند توسط هورمون غده پاروتیروئید تنظیم می‌گردد.

## سیستم لوله جمع‌کننده

سیستم لوله جمع‌کننده[1] (CCT)، که DCT را به لگنچه کلیوی و به میزنای متصل می‌کند شامل چندین بخش لوله‌ای مجزا می‌باشد که شامل لوله‌های متصل کننده، لوله‌های جمع‌کننده و مجرای جمع‌کننده (که از اتصال ۲ یا تعداد بیشتری لوله‌های جمع‌کننده به وجود می‌آید) می‌باشد. اگر چه که از لحاظ آناتومیکی این بخش‌های لوله‌ای مجزا می‌باشند، اما از لحاظ فیزیولوژیک این تمایز بیمار بارزتر بوده و در مقوله فعالیت مدری بهتر است اینگونه تصور شود که این کمپلکس به عنوان یک بخش منفردی از نفرون بوده که چندین نوع سلول مجزا دارد. سیستم جمع‌کننده مسئول بازجذب تنها ۵-۲ درصد NaCl از کلیه است. با وجود این تأثیر اندک، CCT در فیزیولوژی کلیه و عمل تولید ادرار نقش مهمی ایفا می‌کند. لوله جمع‌کننده به عنوان جایگاه نهایی بازجذب NaCl، مسئول تنظیم دقیق حجم مایع بدن و تعیین غلظت نهایی $Na^+$ ادرار است. به علاوه، سیستم جمع‌کننده محلی است که مینرالوکورتیکوئیدها در آنجا تأثیر قابل‌توجهی اعمال می‌کنند. در نهایت، لوله جمع‌کننده مهم‌ترین محل ترشح $K^+$ توسط کلیه بوده و مکانی است که تمام تغییرات تعادل $K^+$ ناشی از دیورتیک‌ها، عملاً در آنجا رخ می‌دهند.

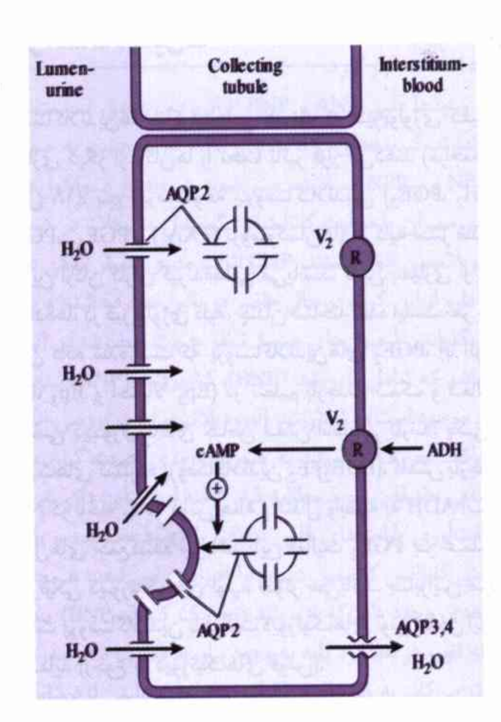
مکانیسم بازجذب NaCl در سیستم لوله جمع‌کننده از مکانیسم‌های موجود در سایر قطعات لوله‌ای متمایز است. **سلول‌های اصلی** محل عمده انتقال $Na^+$، $K^+$ و آب (شکل‌های ۶-۱۵ و ۵-۱۵) و **سلول‌های بینابینی** ($\alpha$ و $\beta$) محل اصلی ترشح $H^+$ (سلول‌های $\alpha$) و بیکربنات (سلول‌های $\beta$) می‌باشند. سلول‌های بینابینی $\alpha$ و $\beta$ بسیار شبیه به هم هستند به جز اینکه محل مبادله‌کننده‌های غشایی $H^+$-ATPase و $Cl/HCO_3^-$ برعکس همدیگر می‌باشد. برخلاف سلول‌های دیگر قطعات نورن، سلول‌های اصلی، فاقد سیستم‌های هم انتقالی جهت $Na^+$ و دیگر یون‌ها در غشای رأسی خود هستند. غشأ سلول‌های اصلی، کانال‌های یونی ویژه‌ای برای $Na^+$ و $K^+$ دارند. از آنجایی




**شکل ۵-۱۵.** مسیرهای انتقال یونی از خلال غشاهای مجرایی و قاعده‌ای جانبی سلول‌های لوله جمع‌کننده و کانال جمع‌کننده. انتشار به داخل $Na^+$ از طریق کانال سدیم اپی‌تلیالی (ENaC)، یک پتانسیل منفی در مجرا ایجاد می‌کند که سبب بازجذب $Cl^-$ و خروج $K^+$ می‌شود (R= گیرنده آلدوسترون؛ ADH= هورمون ضد ادراری).

که این کانال‌ها، آنیون‌ها را دفع می‌کنند، انتقال $Na^+$ یا $K^+$ منجر به حرکت خالص بار الکتریکی از خلال غشا می‌شود. به دلیل غالب‌بودن ورود سدیم به داخل سلول اصلی بر ترشح پتاسیم به داخل لومن، یک پتانسیل الکتریکی منفی به اندازه ۵۰-۱۰ میلی‌ولت در مجرا ایجاد می‌شود. سدیمی که از مایع لوله‌ای وارد سلول اصلی می‌شود، سپس از طریق $Na^+/K^+$ ATPase قاعده‌ای ـ جانبی به خون باز می‌گردد (شکل ۵-۱۵). پتانسیل الکتریکی منفی مجرا (۵۰-۱۰ میلی‌ولت) سبب بازگشت $Cl^-$ به خون از راه مسیر بین سلولی شده و از طریق کانال $K^+$ غشأ رأسی، $K^+$ از سلول خارج می‌شود. بنابراین، رابطه مهمی بین میزان سدیمی که به سیستم لوله‌های جمع‌کننده می‌رسد و میزان ترشح $K^+$ در آنجا وجود دارد. مدرهایی که بر بالادست CCT عمل می‌کنند، میزان $Na^+$ی که به این محل می‌رسد را، افزایش داده و ترشح $K^+$ را نیز تقویت می‌کنند. اگر $Na^+$ همراه با یک آنیون که نمی‌تواند به آسانی $Cl^-$ بازجذب شود، (مانند $HCO_3^-$)

1- Collecting tubule




**شکل ۶-۱۵.** انتقال آب از خلال غشاهای مجرایی و قاعده‌ای ـ جانبی سلول‌های کانال جمع‌کننده در بالا. در غیاب هورمون ضدادراری (ADH)، نفوذپذیری به آب کم است. در پایین، در حضور ADH، آکواپورین‌ها به داخل غشأ رأسی وارد می‌شوند و نفوذپذیری به آب به شدت افزایش می‌یابد. ($V_2$ گیرنده $V_2$ وازوپرسین، $AQP_2$= کانال‌های آب آکواپورینی رأسی؛ AQP3,4= کانال‌های آب آکواپورینی قاعده‌ای جانبی).

به CCT برسد، پتانسیل منفی مجرا بالا رفته و ترشح $K^+$ تقویت می‌گردد. این مکانیسم همراه با افزایش ترشح آلدوسترون به علت کاهش حجم، اساس بخش اعظم دفع $K^+$ ناشی از مدرهاست. آنتاگونیست‌های آدنوزین که در قسمت‌های بالاتر از لوله پروگزیمال و همچنین بر لوله‌های جمع‌کننده نیز مؤثرند، شاید تنها گروه مدرهایی باشند که از این اصل مستثنی می‌باشند (ادامه را ببینید). بازجذب $Na^+$ از طریق کانال $Na^+$ اپی‌تلیالی (ENaC) و ترشح $K^+$ همراه با آن توسط آلدوسترون، تنظیم می‌شود. این هورمون استروئیدی با تأثیر بر نسخه‌برداری ژن‌ها، فعالیت کانال‌های غشایی راسی و نیز $Na^+/K^+$ ATPase قاعده‌ای جانبی را نیز افزایش می‌دهد. این امر سبب افزایش پتانسیل الکتریکی در عرض اپی‌تلیوم و افزایش شدید بازجذب $Na^+$ و ترشح $K^+$ می‌گردد.

همچنین سیستم لوله جمع‌کننده محلی است که در آن غلظت نهایی ادرار تعیین می‌شود. علاوه بر نقش آنها در کنترل جذب $Na^+$ و دفع $K^+$ (شکل ۵-۱۵) سلول‌های قاعده‌ای همچنین حاوی سیستم منظمی از کانال‌های آبی می‌باشند (شکل ۶-۱۵). هورمون ضد ادراری[1] (ADH که آرژنین وازوپرسین[2] AVP) نیز خوانده می‌شود) نفوذپذیری این قطعه به آب را کنترل می‌کند. ADH این اثر خود را با تنظیم وارد کردن[3] کانال‌های آبی پیش ساخته (آکواپورین ۲، AQP2) به غشای راسی اعمال می‌کند گیرنده‌های وازوپرسین در عروق و سیستم عصبی مرکزی (CNS) گیرنده $V_1$ بوده و در کلیه‌ها گیرنده $V_2$ می‌باشد که از طریق فرآیندی جفت شده با پروتئین G و به واسطه cAMP صورت می‌پذیرد. در غیاب ADH، لوله (و کانال) جمع‌کننده به آب نفوذناپذیر بوده و ادرار رقیق تولید می‌شود. ADH به‌طور قابل‌توجهی، نفوذپذیری به آب را افزایش می‌دهد و این امر به تشکیل ادرار نهایی غلیظ‌تر می‌انجامد. ADH، قرارگیری مولکول‌های ناقل اوره[4] (UTA-1 و UT-A (UT1) به داخل غشأ رأسی سلول‌های لوله جمع‌کننده موجود در مرکز را نیز تحریک می‌کند.

غلظت اوره مدولا نقش مهمی در حفظ اسمولاریته بالای مدولا و غلظت ادرار ایفا می‌کند. ترشح ADH توسط اسمولاریته سرم و وضعیت حجمی بدن تنظیم می‌شود. گروه جدیدی از داروها تحت عنوان واپتان‌ها[5] (رجوع کنید به بخش داروهایی که دفع آب را تغییر می‌دهند)، آنتاگونیست‌های ADH می‌باشند.

## اوتاکوئیدهای کلیه

تعدادی از ترکیباتی که به صورت موضعی تولید شده و اثرات فیزیولوژیکی از خود در کلیه نشان می‌دهند اوتاکوئیدها و یا عوامل پاراکرین خوانده می‌شوند. به نظر می‌رسد که چندین نوع از این اوتاکوئیدها (آدنوزین، پروستاگلاندین‌ها و ادرودیلاتین) بر فارماکولوژی داروهای مدر مؤثر باشند. از آنجائی که این اثرات پیچیده می‌باشند مستقل از بخش‌های خاصی از لوله‌ها که قبلاً اشاره شده مورد مباحثه قرار می‌گیرند.

### آدنوزین

آدنوزین یک ریبونوکلئوزید غیرفسفریله است که فعالیت آن در

1- Antiduretic hormone
2- Arginine vasoperssine
3- Insertion
4- Urea transporter
5- Vaptans

کلیه به طور کامل مورد مطالعه قرار گرفته است. همچون تمام بافت‌ها غلظت آدنوزین در کلیه در پاسخ به هیپوکسی و مصرف ATP افزایش می‌یابد. در بسیاری از بافت‌ها هیپوکسی سبب می‌شود تا به صورت جبرانی عروق منبسط شده و در صورت کافی بودن برون ده قلبی جریان خون نیز افزایش یابد. در کلیه شرایط به گونه‌ای دیگر است زیرا با افزایش جریان خون، GFR نیز افزایش یافته و مواد محلول بیشتری به لوله‌ها وارد می‌شوند. این افزایش مواد محلول در لوله‌ها ممکن است کار لوله‌ها و در نتیجه مصرف ATP را بیشتر کند. در مقابل، در کلیه هیپوکسیک آدنوزین جریان خون و GFR را کم می‌کند. با توجه به اینکه همیشه ناحیه مرکزی نسبت به قشری بیشتر هیپوکسیک است لذا آدنوزین با توجه به کاهش جریان خون بازجذب Na در قشر را افزایش داده و حتی ممکن است میزان تحویل به بخش مرکزی باز هم کاهش بیشتری پیدا کند.

چهار نوع گیرنده آدنوزین وجود دارد ($A_1$، $A_{2\alpha}$، $A_{2\beta}$ و $A_3$) که تمام این انواع در کلیه حضور دارند. اما احتمالاً یکی از انواع ($A_1$) مهم بوده و در فارماکولوژی داروهای مدر مؤثر است. گیرنده $A_1$ آدنوزین در آرتریول‌های آوران پیش‌گلومرولی، PCT و بسیاری از قطعات سایر لوله‌ها حضور دارد. مشخص شده که آدنوزین بر انتقال یون‌ها در PCT، TAL ناحیه مرکزی و لوله‌ها بر جمع کننده مؤثر است. به علاوه آدنوزین (از طریق گیرنده‌های $A_1$ آرتریول‌های آوران) جریان خون گلومرولی (و GFR را) کاهش داده و مولکول کلیدی در پیام‌رسانی در فرآیند فیدبک توبولی گلومرولی است (قسمت نارسائی قلبی را ببینید).

آدنوزین علاوه بر اثرگذاری بر GFR، انتقال $Na^+$ در چندین قطعه را تغییر می‌دهد. در توبول پروگزیمال آدنوزین اثرات دوگانه‌ای بر NHE3 دارد که در غلظت‌های کم سبب افزایش فعالیت و در غلظت‌های زیاد سبب کاهش فعالیت NHE3 می‌شود. اما آنتاگونیست‌های گیرنده آدنوزین فعالیت NHE3 را مسدود کرده و بنابراین اثرات مدری از خود نشان می‌دهند (ادامه را ببینید). برخلاف سایر مدرهای که در قسمت بالاتر از لوله جمع‌کننده عمل می‌کنند آنتاگونیست‌های آدنوزین سبب دفع K نمی‌شود. این یافته هم پیشنهاد می‌کند که علاوه بر اثر آدنوزین بر NHE3، آنتاگونیست‌های آدنوزین همچنین ترشح $K^+$ در لوله جمع کننده قشری را کاهش می‌دهند. گیرنده‌های $A_1$ آدنوزین در لوله جمع کننده یافت شده‌اند اما مکانیسم دقیقی که آدنوزین به واسطه آن ترشح $K^+$ را کاهش می‌دهد هنوز مشخص نشده است.

## پروستاگلاندین‌ها

پروستاگلاندین‌ها[1] اتاکوئیدهایی هستند که فیزیولوژی کلیه و بسیاری دیگر از ارگان‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند (مراجعه به فصل ۱۸). پنج زیرمجموعه پروستاگلاندینی ($PGI_2$، $PGE_2$، $PGD_2$، $PGF_{2\alpha}$ و [$TXA_2$] ترومبوکسان‌ها) در کلیه سنتز شده و در این ارگان دارای گیرنده‌هایی می‌باشند. نقش بسیاری از این گیرنده‌ها، در فیزیولوژی کلیه، چندان شناخته شده نیست، هر چند نشان داده شده است که پروستاگلاندین‌های $PGE_2$، (با اثر بر $Ep_1$، $Ep_3$ و احتمالاً $Ep_2$) در تنظیم بازجذب نمک و فعالیت بعضی دیورتیک‌های خاص نقش اساسی دارند. یکی از فعالیت‌های گسترده پروستاگلاندین $E_2$ ($PGE_2$)، کاهش بازجذب $Na^+$ در ناحیه TAL قوس هنله و انتقال وابسته به ADH آب در توبول‌های جمع‌کننده می‌باشد. این فعالیت $PGE_2$ بر عملکرد دیورتیکی دیورتیک‌های لوپ، مؤثر می‌باشد. بنابراین مهار ساخت پروستاگلاندین با فعالیت دیورتیک‌های لوپ تداخل ایجاد می‌نماید (رجوع به دیورتیک‌های قوس).

## پپتیدها

توجه روزافزونی نسبت به پپتیدهای ناتریورتیک (ANP، BNP و CNP، فصل ۱۷ را ببینید) وجود دارد. این پپتیدها ناتریورز را از طریق چندین مکانیسم متفاوت افزایش می‌دهند. ANP و BNP در قلب ساخته شده در حالی که CNP اصولاً در CNS قرار دارد. برخی از این پپتیدها هم اثرات عروقی داشته (فصل ۱۷ را ببینید) و هم بر انتقال سدیم در کلیه اثر دارند که سبب ناتریورز می‌شوند. پپتید ناتریورتیک چهارم، اورودیلاتین، از لحاظ ساختاری مشابه ANP بوده اما تنها در کلیه ساخته می‌شود و تنها بر این عضو اثر می‌گذارد. اورودیلاتین[2] در سلول‌های لوله‌های دیتال ساخته شده از طریق اثرگذاری بر کانال‌های بازجذب $Na^+$ و $Na^+/K^+$-ATPase در قسمت‌های پائین‌تر لوله جمع کننده موجب بازجذب Na می‌شود. علاوه بر این از طریق اثر بر عضلات صاف عروق سبب کاهش تونسیته عروق آوران گلومرولی و افزایش تونیسته در عروق عضلات وابران گلومرولی می‌شود. این اثر سبب افزایش GFR شده که به اثرات ناتریورتیک این ماده افزوده می‌شود. **اولاریتید**[3] یک پپتید نوترکیب است که اثرات اورودیلاتین را تقلید می‌کند. این دارو در

1- Prostaglandins
2- Urodilatin
3- Ularitide

حال حاضر مطالعات دقیقی را سپری می‌کند تا در آینده در بالین مورد استفاده قرار گیرد.

پپتیدها قلبی ANP و BNP اثراتی بر عروق سیستمیک می‌گذارند. گیرنده‌های $ANP_A$ و $ANP_B$ که همچنین به صورت $NPR_A$ و $NPR_B$ نامیده می‌شوند در واقع مولکول‌های ترانس‌ممبران با فعالیت کاتالیتیکی گوانیلیل سیکلاز در دومن سیتوپلاسمی خود هستند. CNP اثرات مدری بسیار اندکی دارد. سه دارو از این گروه در حال حاضر در بالین مصرف شده و یا در حال گذراندن آزمون‌های مورد نظر جهت مصرف در آینده می‌باشد که شامل نزیریتید (BNP)، کارپریتید (ANP، تنها در ژاپن موجود است) و اولاریتید (اورودیلاتین، تحت بررسی است) می‌باشد. مصرف اولاریتید به صورت وریدی جهت کاربرد در نارسایی حاد قلبی مورد مطالعه قرار گرفته است. این دارو به طور شگفت‌آوری پارامترهای قلبی عروقی را بهبود بخشیده و بدون کاهش کلیرانس کراتینین دیورز را افزایش می‌دهد. همچنین شواهدی وجود دارد که نزیریتید (تحریک کننده BNP) بدون اینکه تغییر در عملکرد کلیه به وجود بیاورید فعالیت سایر مدرها را بیشتر می‌کند. به هر حال مطالعات حاد اثرات بالینی نزیریتاید در نارسایی حاد قلبی جبران نشده (ASCEND-HF)، بهبود مشخصی را در علائم درمان با نزیرتاید نسبت به درمان‌های رایج در مقایسه با درمان‌های رایج نشان نداد.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای مدر

## مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز

کربنیک انهیدراز، در محل‌های متعددی از نفرون حضور دارد اما محل عمده این آنزیم سلول‌های اپی‌تلیال PCT است (شکل ۲-۱۵) که در آن جا دهیدراسیون $H_2CO_3$ به $CO_2$ در غشاء لومینال و رهیدراسیون $CO_2$ به $H_2CO_3$ در سیتوپلاسم را همان گونه که شرح داده شد، کاتالیز می‌کند. مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز با مسدودکردن این آنزیم، بازجذب $NaHCO_3$ را کاهش داده و میزان ادرار را افزایش می‌دهند.

مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز، پیشتازان داروهای مدر نوین بودند. این داروها پس از پی‌بردن به این که سولفونامیدهای متوقف‌کننده باکتری‌ها[1]، ادرار قلیایی و اسیدوز متابولیک هایپرکلرمیک ایجاد می‌کنند، در سال ۱۹۳۷ کشف شدند. با تولید داروهای جدیدتر، در حال حاضر، مهارکننده‌های انهیدراز کربنیک به ندرت به عنوان مدر استفاده می‌شوند اما هنوز کاربردهای ویژهٔ

**جدول ۲-۱۵ تغییرات الگوی الکترولیتی ادرار و pH بدن در پاسخ به داروهای مدر**

| گروه | الکترولیت‌های ادراری | | | pH بدن |
|---|---|---|---|---|
| | NaCl | $NaHCO_3$ | $K^+$ | |
| مهارکننده‌های انهیدراز کربنیک | + | +++ | + | ↓ |
| داروهای مؤثر بر قوس | ++++ | O | + | ↑ |
| تیازیدها | ++ | + | + | ↑ |
| داروهای مؤثر بر قوس همراه با تیازیدها | ++++ | + | ++ | ↑ |
| داروهای نگهدارنده $K^+$ | + | (+) | – | ↓ |

+: افزایش، ـ: کاهش، O: بدون تغییر

↑: آلکالوز ↓: اسیدوز

متعددی دارند که در ادامه شرح داده می‌شود. **استازولامید**[2] سردسته مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز است.

### فارماکوکینتیک

مهارکننده‌های انیدراز کربنیک، به دنبال تجویز خوراکی به خوبی جذب می‌شوند. با مصرف ۱ دوز از این داروها افزایش pH ادرار به علت دفع ادراری $HCO_3^-$ در عرض ۳۰ دقیقه مشهود شده، طی ۲ ساعت به حداکثر رسیده و ۱۲ ساعت به طول می‌انجامد. دفع دارو از طریق ترشح در قطعه $S_2$ لوله نزدیک انجام می‌شود. بنابراین، مقدار مصرفی آن در نارسایی کلیه باید کاهش داده شود.

### فارماکودینامیک

مهار فعالیت انیدراز کربنیک، بازجذب $HCO_3^-$ در PCT را به شدت، سرکوب می‌کند. این دارو در حداکثر مقدار تجویزی بی‌خطر خود، ۸۵٪ از ظرفیت بازجذب $HCO_3^-$ از PCT سطحی را مهار می‌کند. مقداری $HCO_3^-$، هنوز می‌تواند از طریق مکانیسم‌های مستقل از انیدراز کربنیک در سایر محل‌های نفرون بازجذب شود. بنابراین اثر کلی استازولامید در حداکثر مقدار تجویزی آن، مهار تنها حدود ۴۵٪ بازجذب $HCO_3^-$ کلیوی است. با این حال، مهارکننده‌های کربنیک انیدراز سبب از دست‌رفتن مقدار قابل توجهی $HCO_3^-$ و ایجاد اسیدوز متابولیک

1- Bacteriostatis 2- Acetazolamide

هیپرکلرمیک می‌شوند (جدول ۲-۱۵). به دلیل کاهش $HCO_3^-$ در فیلترای گلومرولی و این واقعیت که تخلیه $HCO_3^-$ منجر به افزایش بازجذب NaCl در بخش‌های باقی‌مانده نفرون می‌شود، کارآیی استازولامید در افزایش ادرار با گذشت چند روز به طور قابل‌توجهی کاهش می‌یابد.

در حال حاضر، کاربردهای بالینی عمده استازولامید، انتقال وابسته به انیدراز کربنیک $HCO_3^-$ و آب، از محل‌هایی غیر از کلیه می‌باشد. جسم مژگانی چشم، $HCO_3^-$ را از خون به مایع زلالیه ترشح می‌کند. به طور مشابهی، تشکیل مایع مغزی نخاعی توسط شبکه کروئید نیز شامل ترشح $HCO_3^-$ می‌شود. اگر چه این فرآیندها، $HCO_3^-$ را از خون خارج می‌کنند (در خلاف جهت این فرآیند در لوله نزدیک) اما به طور مشابهی توسط مهارکننده‌های انیدراز کربنیک مهار می‌شوند.

## کاربرد و مقدار مصرفی (جدول ۳-۱۵ را ببینید)

### A. گلوکوم

کاهش تشکیل مایع زلالیه توسط مهارکننده‌های انیدراز کربنیک، فشار داخل چشمی را کم می‌کند. این اثر در کنترل گلوکوم بسیار ارزشمند است و همین مسئله باعث شده است که شایع‌ترین مورد مصرف مهارکننده‌های انیدراز کربنیک درمان گلوکوم باشد (جدول ۳-۱۰ را ببینید). مهارکننده‌های انیدراز کربنیک موضعی (دوزولامید[1]، برینزولامید[2]) موجود فشار داخل چشمی را بدون اثر بر کلیه و سایر قسمت‌های سیستمیک کاهش می‌دهند.

### B. قلیایی‌کردن ادرار

اسید اوریک و سیستین تا حدودی نامحلول بوده و ممکن است سبب تشکیل سنگ شوند. بنابراین در سیستینوری، یک اختلال در بازجذب سیستین، می‌توان با استفاده از مهار کننده‌های کربنیک انهیدراز pH ادرار را از ۷ به ۷/۵ رساند و حلالیت سیستئین را افزایش داد. در موارد اسیداوریک pH تنها بایستی به ۶ تا ۶/۵ افزایش یابد. در شرایط عدم تجویز $HCO_3^-$ این اثرات استازولامید تنها ۲ تا ۳ روز دوام می‌یابند بنابراین درمان طولانی مدت نیازمند تجویز خوراکی $HCO_3^-$ است. قلیایی شدن ادرار سبب تشکیل سنگ از نمک‌های کلسیمی می‌شود (ادامه را ببینید) لذا pH ادرار در طول درمان با استازولامید بایستی به دقت کنترل شود.

### C. آلکالوز متابولیک

آلکالوز متابولیک عموماً با تصحیح اختلالات $K^+$ کلی بدن، حجم داخل عروقی یا سطوح مینرالوکورتیکوئیدها درمان می‌شود. با این وجود، اگر آلکالوز به دلیل استفاده بیش از حد داروهای مدر در مبتلایان به نارسایی قلبی شدید باشد، جایگزینی حجم داخل عروقی ممکن است ممنوعیت داشته باشد. در این موارد، استازولامید می‌تواند در تصحیح آلکالوز و نیز تولید ادرار بیشتر جهت تصحیح بار حجمی اضافه مفید باشد. همچنین، استازولامید می‌تواند جهت تصحیح سریع آلکالوز متابولیک که ممکن است در شرایط اسیدوز تنفسی بروز کند، مورد استفاده قرار گیرد.

### D. بیماری حاد کوهنوردی[3]

ضعف، گیجی، بی‌خوابی، سردرد و تهوع می‌تواند در کوهنوردانی که به سرعت به فراتر از ۳۰۰۰ متر صعود می‌کنند، رخ دهد. علائم معمولاً خفیف بوده و چند روز باقی می‌مانند. در موارد جدی‌تر، ادم ریوی یا مغزی سریعاً پیشرونده می‌تواند تهدیدکننده حیات باشد. استازولامید با کاهش تشکیل مایع مغزی نخاعی و با کاهش pH مایع مغزی نخاعی و مغز، می‌تواند میزان تهویه را افزایش داده و از علائم بیماری حاد کوهنوردی بکاهد. این اسیدوز متوسط مغز و مایع مغزی ـ نخاعی (CSF) همچنین در درمان آپنه خواب مفید می‌باشد.

### E. دیگر موارد کاربرد

مهارکننده‌ای انیدراز کربنیک به عنوان داروی کمکی در درمان صرع، در بعضی فرم‌های فلج دوره‌ای هیپوکالمیک این داروها همچنین با کاهش تشکیل CSF و فشار داخل مغزی در درمان بیماران مبتلا به نشتی CSF (معمولاً به علت تومور یا ضربه به سر پدید می‌آید اما اغلب اوقات علت آن ناشناخته است) استفاده می‌شود. مهار کننده‌های کربنیک انهیدراز می‌توانند به میزان معنی‌داری نشت CSF را کاهش دهند و در نهایت این داروها جهت افزایش دفع ادراری فسفات در هایپرفسفاتمی شدید استفاده شده‌اند.

**جدول ۳-۱۵ مهارکننده‌های انیدراز کربنیک خوراکی مورد استفاده در درمان گلوکوم**

| دارو | دوز مصرفی معمول از راه خوراکی |
|---|---|
| دی‌کلروفنامید | ۵۰ میلی‌گرم، ۳-۱ بار در روز |
| بتازولامید | ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم، ۳-۲ بار در روز |

1- Dorzolamide
2- Brinzolamide
3- Acute montain sickness

## سمیت

### A. اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک

قابل پیش‌بینی است که مهارکننده‌های انیدراز کربنیک با کاهش مزمن ذخایر $HCO_3^-$ بدن، سبب اسیدوز شوند (جدول ۲-۱۵) اسیدوز ایجاد شده کارایی این داروها را به ۲ یا ۳ روز محدود می‌کند. اسیدوز برخلاف اثر دیورتیکی، تا زمانی که مصرف دارو ادامه یابد، پایدار می‌ماند.

### B. سنگ‌های کلیوی

فسفاتوری و هیپرکلسیوری، طی دفع ادراری بی‌کربنات (بی‌کربناتوری) توسط مهارکننده‌های انیدراز کربنیک رخ می‌دهند. دفع کلیوی عوامل حل‌کننده (مانند سیترات) نیز ممکن است با استفاده مزمن، کاهش یابد. نمک‌های کلسیم در pH قلیایی نسبتاً نامحلولند، این بدین معنی است که احتمال ایجاد سنگ کلیوی از این نمک‌ها بالاست.

### C. اتلاف کلیوی پتاسیم

از آنجا که بخشی از $Na^+$ ورودی به لوله جمع‌کننده (با $HCO_3^-$)، بازجذب شده و سبب افزایش پتانسیل الکتریکی منفی مجرا درآن قطعه و افزایش ترشح $K^+$ می‌شود، ممکن است اتلاف پتاسیم روی دهد. این اثر می‌تواند با تجویز همزمان کلرید پتاسیم و یا مدرهای نگهدارنده پتاسیم جبران شود. به طور نظری، اتلاف $K^+$ یکی از مشکلات تمام دیورتیک‌ها می‌باشد که منجر به افزایش $Na^+$ در توبول‌های جمع‌کننده می‌شود. هر چند آنتاگونیست‌های جدید گیرنده آدنوزین $A_1$ (ادامه را ببینید)، با کاهش بازجذب $Na^+$ در توبول‌های پروگزیمال و مجاری جمع‌کننده، مانع چنین عوارضی می‌شوند.

### D. سایر سمیت

خواب‌آلودگی و احساس گزگز به دنبال استفاده از مقادیر بالای استازولامید شایع است. مهارکننده‌های انیدراز کربنیک ممکن است در مبتلایان به نارسایی کلیوی تجمع یافته و به بروز عوارض در سیستم عصبی منجر شوند. واکنش‌های افزایش حساسیت (تب، راش، سرکوب مغز استخوان و نفریت بینابینی) نیز ممکن است رخ دهند.

## موارد منع مصرف

قلیایی‌شدن ادرار به واسطه مهارکننده‌های ایندراز کربنیک، دفع ادراری $NH_4^+$ (با تبدیل آن به $NH_3$ که قابل جذب سریع می‌باشد) را کاهش خواهد داد که ممکن است سبب ایجاد **هایپرآمونیومی**[1] و **انسفالوپاتی کبدی**[2] در مبتلایان به سیروز شود.

## مهارکننده‌های کوترانسپورترهای سدیم - گلوکز تیپ ۲ (SGLT2[3])

در افراد طبیعی توبول پروگزیمال تقریباً تمام گلوکز فیلتر شده توسط گلومرول را بازجذب می‌کند. نود درصد گلوکز بازجذب شده‌از طریق SGLT2 انجام می‌شود (شکل ۲-۱۵). اما مهار این ترانسپورتر به عنوان داروهای رایج در افزایش دفع گلوکز به میزان ۳۰ تا ۵۰ درصد قابل دسترسی هستند. اگرچه اطلاعات امروزی در مورد کوترانسپورترهای سدیم و گلوکز مربوط به چندین سال قبل می‌باشد، اما مهارکننده‌های این کوترانسپورتر اخیراً شناخته شده‌اند. دو مهارکننده SGLT2 (**داپاگلیفلوزین**[4] و **کاناگلیفلوزین**[5]) در دسترس هستند. نشان داده شده که آنژیوتانسین ۲ از طریق اثر بر گیرنده $AT_1$ بر تولید SGLT2 تأثیر می‌گذارد. بنابراین مسدودکردن محور رنین - آنژیوتانسین - آلدسترون سبب کاهش فعالیت SGLT2 می‌شود.

## فارماکوکینتیک

مهارکننده‌های SGLT2 به سرعت از دستگاه گوارش جذب می‌شوند. نیمه عمر حذفی داپاگلیفوزین ۱۰ تا ۱۲ ساعت بوده و تا ۷۰٪ دوز داده شده در ادرار به شکل ۳-۵- گلوکورونید دفع می‌شود. در حدود ۲٪ دارو به صورت دست‌نخورده از ادرار دفع می‌شود، اگرچه سطح دارو در نارسایی کلیه افزایش می‌یابد. دفع گلوکز ادراری در شرایط تشدید بیماری کلیوی کاهش می‌یابد. دوز کاناگلیفوزین نبایستی از ۱۰۰mg در روز تجاوز کند (البته با GFP نرمال ۴۹ تا ۵۹). مصرف دارو در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و کلیوی توصیه نمی‌شود. بروز تداخل دارو با مصرف این داروها محتمل است برای مثال مصرف همزمان ریفامپین مقادیر داپاگلیفوزین را تا ۲۲٪ کاهش می‌دهد.

## کاربردهای بالینی و عوارض جانبی

در حال حاضر تنها مورد مصرف این داروها به عنوان درمان خط سوم برای دیابت شیرین می‌باشند (فصل ۴۱ را ببینید). مهارکننده‌های SGLT2 هموگلوبین $A_{1C}$ را تا ۰/۵ تا ۱٪ را

1- Hyperammonemia
2- Hepatic encephalopathy
3- Sodium Glucose Cotransporters inhibitor
4- DapaGlifozin
5- CanaGlifozin

همچون سایر داروهای کاهنده قندخون خوراکی کاهش می‌دهند. مهارکننده‌های SGLT2 برای سایر موارد توصیه نمی‌شوند. مهارکننده‌های SGLT2 سبب کاهش میانگین وزنی ۳/۲ کیلوگرم در مقایسه با افزایش وزن ۱/۲ کیلوگرمی ناشی از گلی‌پیزید می‌شوند. مشخص نیست که چقدر از این اثرات به واسطه ویژگی دیورتیکولی آن‌ها است. اما مشخص شده که مهارکننده‌های SGLT2 سبب کاهش فشارخون سیستولی تا میانگین ۵/۱ میلی‌متر جیوه که با افزایش فشار سیستولی ۱ میلی‌متر جیوه‌ای ناشی از مصرف سیتاگلیپتان قابل مقایسه است. درمان با مهارکننده‌های SGLT2 با کاهش بروز هایپوگلیسمی (۳/۵ درصد در مقابل ۴۰/۸ درصد ناشی از گلی‌پیزید) همراه است. با مصرف این داروها احتمال افزایش بروز عفونت‌های قارچی تناملی تا ۶ برابر در زنان و خطر بروز سایر عفونت‌ها در مردان ۸/۸ درصد در برابر ۶/۱ درصد وجود دارد.

## آنتاگونیست‌های گیرنده $A_1$ آدنوزین

علاوه بر سودمندی قدرتمند این داروها در جلوگیری از فیدبک توبولی گلومرولی (در ادامه قسمت نارسایی قلبی را ببینید) آنتاگونیست‌های گیرنده آدنوزین با فعالیت NHE3 در PCT و ترشح پتاسیم با واسطه آدنوزین در توبول‌های جمع‌کننده تداخل می‌کنند. بنابراین آنتاگونیست‌های گیرنده آدنوزین دیورتیک‌های بسیار مفید می‌باشند.

کافئین و تئوفیلین از مدت‌ها قبل به عنوان یک دیورتیک ضعیف شناخته می‌شدند زیرا این عوامل سبب مهار غیراختصاصی و قدرتمند گیرنده آدنوزین می‌شوند. رولیفیلین[1] یک آنتاگونیست بسیار اختصاصی گیرنده $A_1$ بوده که به علت سمیت CNS و اثرات منفی غیرمنتظره بر GFR از روند مطالعه خارج شده است. رولیفیلین اثرات سودمندی بر عملکرد کلیوی و احتقان در PROTECT (بیماران بستری شده مبتلا به نارسایی حاد قلبی جبران نشده و افزایش حجم جهت ارزیابی اثرات درمانی بر احتقان و عملکرد کلیوی) نداشته است. اما مهارکننده‌های آدنوزین جدیدتر که بسیار قدرتمندتر و بسیار اختصاصی‌تر باشند، ساخته شده‌اند. برخی از اینها ([BG 9928 Aventri، SLV320 و BG9719) هم اکنون تحت بررسی و مطالعات بالینی می‌باشند و در صورتی که ثابت شود که این داروها اثرات سمی کمتری نسبت به رولی‌فیلین دارند ممکن است به عنوان یک دیورتیک و جهت مهار دفع پتاسیم و کاهش GFR ناشی از فیدبک توبولی گلومرولی استفاده شوند.

## مدرهای مؤثر بر قوس

مدرهای مؤثر بر قوس، به طور انتخابی بازجذب NaCL در TAL را مهار می‌کنند. به علت ظرفیت بالای بازجذب NaCL در این قطعه و این حقیقت که اثر دیورتیک این داروها با ایجاد اسیدوز محدود نمی‌شود (برخلاف مهارکننده‌های ایندراز کربنیک)، داروهای مؤثر بر قوس، کارآمدترین داروهای مدر موجود می‌باشند.

### شیمی

**فورزماید**[2] و **اسید اتاکرینیک**[3] دو نمونه بارز داروهای این گروه هستند (جدول ۴-۱۵). ساختار شیمیایی این مدرها در شکل ۷-۱۵ نشان داده شده است. فورزماید، بومتانید[4] و تورزماید[5] مدرهای مؤثر بر قوس سولفونامیدی هستند.

اسید اتاکرینیک (که مشتق سولفونامیدی نیست) یک مشتق اسید فنوکسی استات است که حاوی یک کتون و گروه متیلن کنار هم می‌باشد (شکل ۷-۱۵). گروه متیلن (که در فصل سایه زده شده است) با گروه سولفیدریل آزاد سیستئین پیوند برقرار می‌کند و به نظر می‌رسد ترکیب حاصل فرم فعال این دارو باشد.

**مدرهای جیوه‌ای**[6] آلی نیز انتقال سدیم در TAL را مهار می‌کنند اما به علت عوارض مربوطه دیگر استفاده نمی‌شوند.

### فارماکوکینتیک

مدرهای مؤثر بر قوس به سرعت جذب می‌شوند. این داروها از طریق تراوش گلومرولی و ترشح از لوله‌های کلیوی، حذف می‌شوند. جذب تورزماید خوراکی سریع‌تر (۱ ساعت) از فورزماید (۳-۲ ساعت) بوده و تقریباً برابر تجویز داخل وریدی آن می‌باشد. طول اثر فورزماید معمولاً ۳-۲ ساعت و تورزماید ۶-۴

**جدول ۴-۱۵ مقادیر مصرفی مدرهای مؤثر بر قوس**

| دارو | کل مقدار روزانه دارو از راه خوراکی[1] |
|---|---|
| بومتانید | ۲-۰/۵ میلی‌گرم |
| اسید اتاکرینیک | ۲۰۰-۵۰ میلی‌گرم |
| فورزماید | ۸۰-۲۰ میلی‌گرم |
| تورزماید | ۲۰-۵ میلی‌گرم |

۱. یک بار در روز یا در دوزهای منقسم دو بار در روز

1- Rolifylline
2- Furosemide
3- Ethacrynic acid
4- Bumetanide
5- Torsemide
6- Mercurial diuretics

**شکل ۷-۱۵.** دو مدر مؤثر بر قوس. گروه متیلن سایه زده شده در اسید اتاکرینیک بخش فعال آن بوده و ممکن است با گروه‌های سولفیدریل آزاد ترکیب شود.

ساعت است. نیمه عمر آنها بستگی به عملکرد کلیه دارد. از آنجایی که داروهای مؤثر بر قوس بر سمت مجرایی لوله عمل می‌کنند، فعالیت دیورتیک آن‌ها در ارتباط با میزان ترشحشان از لوله نزدیک است. کاهش ترشح مدرهای مؤثر بر قوس ممکن است ناشی از تجویز همزمان عواملی چون NSAIDها یا پروبنسید[1] باشد که در ترشح اسیدهای ضعیف از لوله نزدیک با هم رقابت می‌کنند. متابولیت‌های اسید اتاکرینیک و فورزماید شناسایی شده‌اند اما مشخص نشده است که اثر ادرارزایی دارند یا خیر. تورزماید حداقل یک متابولیت فعال دارد که نیمه عمر آن بسیار طولانی‌تر از ترکیب تزریقی است. به دلیل فراهمی زیستی متفاوت فوروزماید و توروزماید و بومتانید دوز مؤثر برابر برای این داروها غیرقابل پیش‌بینی است اما مقادیر تخمینی آن در جدول ۵-۱۵ نشان داده شده است.

## فارماکودینامیک

مدرهای مؤثر بر قوس NKCC2 (ناقل مجرائی $Na^+/K^+/2Cl^-$) در بازوی ضخیم صعودی قوس هنله) را مهار می‌کنند. مدرهای مؤثر بر قوس با مهار این ناقل، بازجذب NaCl را کاهش می‌دهند. همچنین این داروها، پتانسیل الکتریکی مثبت مجرا که از بازیافت $K^+$ ناشی می‌شود را از بین می‌برند (شکل ۳-۱۵). این پتانسیل مثبت معمولاً سبب بازجذب کاتیون‌های دو ظرفیتی در TAL

**جدول ۵-۱۵ قدرت نسبی دیورتیک‌های مؤثر بر قوس هنله**

| دارو | دوز برابر[1] (Equivalent) |
|---|---|
| فورزماید | ۲۰ میلی‌گرم |
| تورزماید | ۱۰ میلی‌گرم |
| بومتانید | ۰/۵ میلی‌گرم |
| اتاکرینیک اسید | ۵۰ میلی‌گرم |

۱. دوزها به صورت تقریبی ذکر شده‌اند.

می‌شود (شکل ۳-۱۵) و مدرهای مؤثر بر قوس با کاهش این پتانسیل، سبب افزایش دفع $Mg^{2+}$ و $Ca^{2+}$ می‌شوند. استفاده طولانی مدت می‌تواند در بعضی بیماران منجر به هایپومنیزیمی قابل توجه شود. از آنجا که جذب روده‌ای وابسته ویتامین D و بازجذب کلیوی ناشی از هورمون پاراتیروئید کلسیم، می‌تواند افزایش یابد لذا مدرهای مؤثر بر قوس عموماً سبب هایپوکلسمی نمی‌شوند. با این وجود، در اختلالاتی که سبب هایپرکلسمی می‌شوند، با درمان توسط مدرهای مؤثر بر قوس همراه با انفوزیون محلول سالین، دفع $Ca^{2+}$ می‌تواند به طور مؤثری افزایش یابد.

نشان داده شده است که دیورتیک‌های لوپ باعث القاء رونویسی یکی از سیکلواکسیژنازها (COX-2) می‌شوند که در سنتز پروستاگلاندین از اسید آراشیدونیک نقش دارد. حداقل یکی از این سه پروستاگلاندین، $PGE_2$، انتقال نمک در TAL را مهار کرده و اثرات کلیوی دیورتیک‌های لوپ را افزایش می‌دهد. NSAIDها (مانند ایندومتاسین) می‌توانند از طریق کاهش سنتز پروستاگلاندین در کلیه با اعمال مدرهای مؤثر بر قوس تداخل نمایند. این تداخل در افرادی که از سایر جهات سالم هستند، حداقل است اما ممکن است در مبتلایان به سندرم نفروتیک یا سیروز کبدی قابل ملاحظه باشد.

داروهای مؤثر بر قوس علاوه بر دورتیک، از طریق بسترهای عروقی متعدد اثرات مستقیمی بر جریان خون اعمال می‌کنند. فورزماید جریان خون کلیوی را از طریق اثرات پروستاگلاندین بر عروق کلیوی افزایش می‌دهد. نشان داده شده است که هم فورزماید و هم اسید اتاکرینیک، در نارسایی کلیوی و بیماران فاقد کلیه، احتقان ریوی و فشار پرشدن بطن چپ را نیز در قبل از این که افزایش قابل اندازه‌گیری در برون‌ده ادراری رخ دهد کاهش می‌دهند. چنین اثراتی بر تونوسیته عروق محیطی می‌تواند ناشی از رهاشدن پروستاگلاندین‌های کلیوی باشد که توسط یک دیورتیک، تحریک شده‌اند.

1- Probenecid

## کاربردهای بالینی و مقدار مصرفی

مهم‌ترین موارد مصرف مدرهای مؤثر بر قوس، ادم حاد ریوی و دیگر شرایط همراه با ادم و هایپرکلسمی حاد است. استفاده از مدرهای مؤثر بر قوس در این شرایط در بخش فارماکولوژی بالینی مورد بحث قرار گرفته است. دیگر موارد مصرف مدرهای مؤثر بر قوس عبارتند از: هایپرکالمی، نارسایی حاد کلیوی و مصرف بیش از حد آنیون‌ها.

### A. هایپرکالمی

مدرهای مؤثر بر قوس در هایپرکالمی خفیف، یا به دنبال کنترل حاد هایپرکالمی شدید با ابزارهای دیگر، می‌توانند به طور قابل ملاحظه‌ای دفع ادراری $K^+$ را افزایش دهند. این پاسخ با تجویز همزمان NaCL و آب تقویت می‌شود.

### B. نارسایی حاد کلیوی

داروهای مؤثر بر قوس می‌توانند در نارسایی حاد کلیوی سرعت جریان ادراری را افزایش داده و دفع $K^+$ را تسریع کنند. با این وجود، دوره نارسایی کلیوی را کوتاه نکرده و یا از بروز آن جلوگیری نمی‌کنند. از طرف دیگر، عوامل مؤثر بر قوس از لحاظ تئوری می‌توانند تشکیل کست را در میلوما و نفروپاتی زنجیره سبک، بدتر کنند، زیرا افزایش غلظت $Cl^-$ در توبول دیستال ترشح پروتئین تام هورسفال (TammHorsfall) را افزایش می‌دهد که با پروتئین بنس‌جونز میلوما تشدید می‌شود.

### C. مصرف بیش از حد آنیون‌ها

مدرهای مؤثر بر قوس در درمان مسمومیت ناشی از خوردن برمید، فلورید و یدید که در بازوی ضخیم صعودی بازجذب می‌شوند مفیدند. محلول سالین باید جهت جایگزین‌کردن دفع ادراری $Na^+$ و فراهم نمودن $Cl^-$ تجویز شود تا از کاهش حجم مایع خارج سلولی اجتناب شود.

## سمیت

### A. آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک

مدرهای مؤثر بر قوس، با مهار بازجذب نمک در TAL، باعث می‌شوند نمک بیشتری به کانال جمع‌کننده برسد که این امر به افزایش ترشح $K^+$ و $H^+$ توسط کانال منجر شده و آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک ایجاد می‌کند (جدول ۲–۱۵). این عارضه حاصل عملکرد دیورتیک بیش از حدی است که می‌تواند با جایگزینی $K^+$ و تصحیح کمبود حجم از بین برود.

### B. سمیت شنوایی

مدرهای مؤثر بر قوس گاهی سبب از دست‌رفتن شنوایی می‌شوند. این اثر آنها وابسته به مقدار دارو بوده و معمولاً برگشت‌پذیر است. این مسئله در بیمارانی که عملکرد کلیه‌شان را از دست داده‌اند یا کسانی که دیگر داروهای دارای عوارض شنوایی مانند آنتی‌بیوتیک‌های آمینوگلیکوزیدی نیز دریافت می‌کنند، شایع‌تر است.

### C. هایپراوریسمی

مدرهای مؤثر بر قوس می‌توانند سبب هیپراوریسمی شده و حملات نقرس را تشدید کنند. این اثر حاصل افزایش وابسته به کمبود حجم اسید اوریک در لوله نزدیک است. با استفاده از مقادیر پایین دارو و در نتیجه اجتناب از کمبود حجم می‌توان از ایجاد هیپراوریسمی جلوگیری کرد.

### D. هایپومنیزیمی

تخلیه منیزیم نتیجه قابل پیش‌بینی مصرف مزمن داروهای مؤثر بر قوس بوده و اغلب در بیماران با کمبود منیزیم در رژیم غذایی، رخ می‌دهد. این اثر می‌تواند با تجویز منیزیم خوراکی برطرف شود.

### E. آلرژی و دیگر واکنش‌ها

مدرهای مؤثر بر قوس به جز اسید اتاکرینیک، سولفونامید هستند. بنابراین گاهی راش جلدی، ائوزینوفیلی و به طور کمتر شایع نفریت بینابینی، ممکن است عوارض جانبی این داروها باشند. این عوارض، معمولاً با قطع دارو سریعاً از بین می‌روند. واکنش‌های آلرژیک با اسید اتاکرینیک شیوع بسیار کمتری دارند.

از آنجایی که قوس هنله معمولاً مسئول بازجذب مقدار زیادی نمک و آب است، مدرهای مؤثر بر قوس می‌توانند دهیدراتاسیون شدیدی ایجاد کنند. هیپوناترمی در مقایسه با تیازیدها کمتر رخ می‌دهد (ادامه را ببینید). اما بیمارانی که در پاسخ به تشنگی ناشی از کمبود حجم آب دریافتی خود را افزایش می‌دهند، می‌توانند با مصرف این داروها به شدت هیپوناترمیک شوند. عوامل مؤثر بر قوس، می‌توانند سبب هایپرکلسیوری شوند که در نهایت منجر به هایپوکلسمی متوسط و هایپرپاراتیروئیدیسم ثانویه می‌شوند. از سوی دیگر عوامل مؤثر بر قوس اثرات متناقضی در بیماران دچار کمبود حجمی که علت دیگری برای هیپرکلسمی خود داشته‌اند (مانند سرطان پستان متاستاز داده یا کارسینوم سلول سنگفرشی ریه) هیپرکلسمی ایجاد کنند.

## موارد منع مصرف

فورزماید، بومتانید و تورزماید، ممکن است در بیمارانی که به دیگر سولفونامیدها حساسند واکنش متقاطع آلرژیک ایجاد نمایند اما این مسئله به نظر نادر می‌رسد. استفاده بیش از حد از هر داروی مدری در سیروز کبدی، نارسایی کلیوی مرزی یا نارسایی قلبی خطرناک است.

# تیازیدها

مدرهای تیازیدی[1]، در سال ۱۹۵۷ در نتیجه تلاش جهت سنتز مهارکننده‌های قوی‌تر از مهارکننده‌های انیدراز کربنیک کشف شدند. متعاقباً روشن شد که تیازیدها به جای $NaHCO_3$ غالباً انتقال NaCL را در DCT مهار می‌کنند و به جای PCT بر DCT اثر می‌کنند. با این وجود، بعضی از اعضای این گروه (کلروتالیدون) فعالیت مهارکنندگی انیدراز کربنیک قابل توجهی دارند. **هیدروکلروتیازید**[2] نمونه بارز تیازیدهاست.

## شیمی و فارماکوکینتیک

تمام تیازیدها مشابه مهارکننده‌های انهیدراز کربنیک و سه مدر مؤثر بر قوس، یک گروه سولفونامید غیر استخلافی دارند (شکل ۸-۱۵).

تمام تیازیدها می‌توانند به صورت خوراکی تجویز شوند اما از نظر متابولیسم با هم متفاوتند. **کلروتیازید**، داروی مادر این گروه، چندان در چربی محلول نمی‌باشد و باید در مقادیر نسبتاً بالایی تجویز شود. این دارو تنها تیازیدی است که جهت تجویز تزریقی در دسترس است. هیدروکلروتیازید داروی بسیار قدرتمندی بوده و بایستی با دوزهای کم مصرف شود (جدول ۶-۱۵). **کلروتیازید** به آهستگی جذب شده و طول اثر بیشتری دارد. اگر چه اینداپامید عمدتاً توسط سیستم صفراوی دفع می‌شود، فرم فعال آن به اندازه کافی از طریق کلیه پاک می‌شود تا اثر دیورتیک خود را در DCT اعمال کند. تمام تیازیدها توسط سیستم ترشحی اسیدهای آلی در لوله نزدیک ترشح شده و با ترشح اسید اوریک از طریق این سیستم، رقابت می‌کنند. در نتیجه، استفاده از تیازیدها ممکن است ترشح اسید اوریک را کند کرده و سطح سرمی آن را بالا ببرد.

## فارماکودینامیک

تیازیدها، با مسدودکردن ناقل $Na^+/Cl^-$ (NCC) بازجذب NaCl از سمت مجرایی سلول‌های اپی‌تلیال DCT را مهار می‌کنند.

Hydrochlorothiazide

Indapamide

Metolazone

**شکل ۸-۱۵.** هیدروکلروتیازید و عوامل مربوط به آن

**جدول ۶-۱۵ تیازیدها و مدرهای مربوط به آن**

| دارو | دوز کلی روزانه دارو | دفعات مصرف |
|---|---|---|
| بندروفلومتیازید | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| کلروتیازید | ۲-۰/۵ گرم | دو دوز مجزا |
| کلرتالیدون[1] | ۵۰-۲۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| هیدروکلروتیازید | ۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| هیدروفلومتیازید | ۵۰-۱۲/۵ میلی‌گرم | دو دوز مجزا |
| اینداپامید[1] | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| متیکلوتیازید | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| متولازون[1] | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| پلی‌تیازید | ۴-۱ میلی‌گرم | تک دوز |
| کوئینتازون[1] | ۱۰۰-۲۵ میلی‌گرم | تک دوز |
| تری کلرومتیازید | ۴-۱ میلی‌گرم | تک دوز |

۱. این دارو تیازید نیست اما سولفونامیدی است که از نظر کیفی مشابه تیازیدهاست.

1- Thiazides 2- Hydrochlorothiazide

برخلاف TAL که مدرهای مؤثر بر قوس در آنجا بازجذب $Ca^{2+}$ را مهار کنند، تیازیدها عملاً بازجذب $Ca^{2+}$ را افزایش می‌دهند. تصور می‌شود این مسئله ناشی از اثرات آن هم در لوله پیچیده نزدیک و هم لوله پیچیده دور باشد. در لوله نزدیک، کمبود حجم ناشی از تیازید منجر به افزایش بازجذب $Na^+$ و بازجذب غیرفعال $Ca^{2+}$ می‌شود. در لوله پیچیده دور، کاهش $Na^+$ داخل سلولی با انسداد ورود کلسیم توسط تیازیدها، مبادله $Na^+/Ca^{2+}$ را در غشأ قاعده‌ای ـ جانبی افزایش داده (شکل ۴-۱۵) و بازجذب کلی $Ca^{2+}$ را بالا می‌برد. با این وجود، تیازیدها به ندرت در نتیجه این افزایش بازجذب سبب هیپرکلسمی می‌شوند، اما می‌توانند هیپرکلسمی ایجاد شده به واسطه سایر علل (مانند هیپرپاراتیروئیدی، کارسینوم، سارکوئیدوز) را بپوشانند. تیازیدها در درمان سنگ‌های کلیوی ناشی از هیپرکلسمی مفیدند.

عمل تیازیدها تا حدی وابسته به تولید پروستاگلاندین کلیوی است. همان گونه که قبلاً نیز در مورد مدرهای مؤثر بر قوس شرح داده شد، اعمال تیازیدها نیز می‌تواند تحت شرایط خاص توسط NSAIDها مهار شود.

## موارد مصرف بالینی و مقادیر مصرفی (جدول ۶-۱۵ را ببینید.)

موارد مصرف عمده مدرهای تیازیدی عبارتند از: ۱) فشارخون بالا ۲) نارسایی قلبی ۳) سنگ کلیه ناشی از هیپرکلسی‌اوری ایدیوپاتیک و ۴) دیابت بی‌مزه کلیوی. استفاده از تیازیدها در هر یک از این شرایط در بخش III، فارماکولوژی بالینی، شرح داده شده است.

## سمیت

**A. آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک و هیپراوریسمی**

این عوارض مشابه آنچه در مورد مدرهای مؤثر بر قوس گفته شد، می‌باشند (مطالب قبلی و جدول ۲-۱۵ را ببینید).

**B. اختلال در تحمل کربوهیدرات‌ها**

هیپرگلیسمی ممکن است در بیماران با دیابت آشکار یا حتی کسانی که تست‌های تحمل گلوکز آنها به میزان خفیفی غیرطبیعی است، رخ دهد. این عوارض در دوزهای بالاتر هیدروکلروتیازید (بیش از ۵۰mg/d) رخ داده و در دوزهای ۱۲/۵mg/d یا کمتر بروز نمی‌کند. این اثرات هم به واسطه نارسایی پانکراس در ترشح انسولین و هم به واسطه کاهش جذب گلوکز از بافت‌ها رخ می‌دهد. داروهای تیازیدی اثرات ضعیف، وابسته به دوز و غیروابسته به تقویت گیرنده کانال‌های پتاسیم حساس به ATP را دارند و سبب هایپرپولاریزاسیون گیرنده‌های بتا شده بنابراین سبب مهار ترشح انسولین می‌شود. این اثرات توسط هایپوکالمی تشدید شده‌اند و هایپرگلیسمی ناشی از تیازیدها ممکن است تصحیح هایپوکالمی را خنثی کند.

**C. هیپرلیپیدمی**

تیازیدها، سبب ۱۵-۵٪ افزایش در کلسترول تام سرم و لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL) می‌شوند. این سطوح ممکن است با مصرف طولانی مدت به مقادیر پایه باز گردند.

**D. هیپوناترمی**

هیپوناترمی یک عارضه جانبی مهم مدرهای تیازیدی است. این اثر نتیجه ترکیب ۳ عمل بالارفتن ADH ناشی از کمبود حجم، کاهش ظرفیت رقیق‌سازی کلیه و افزایش تشنگی می‌باشد. می‌توان با کاهش مقدار مصرفی دارو یا محدودیت مصرف آن از ایجاد هیپوناترمی جلوگیری کرد.

**E. واکنش‌های آلرژیک**

تیازیدها، ترکیبات سولفونامیدی بوده و با سایر اعضای این گروه واکنش متقاطع ایجاد می‌کنند. حساسیت به نور و درماتیت جنرالیزه نادر است. واکنش‌های آلرژیک جدی بسیار نادر بوده عبارتند از: آنمی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و پانکراتیت حاد نکروزدهنده.

**F. سایر سمیت‌ها**

ضعف، خستگی پذیری و احساس گزگز (مشابه آنچه با مهارکننده‌های ایندراز کربنیک ایجاد می‌شود)، ممکن است رخ دهد. ناتوانی جنسی نیز گزارش شده است اما شاید به کمبود حجم مرتبط باشد.

## موارد منع مصرف

استفاده بیش از حد از هر داروی مدری در موارد سیروز کبدی، نارسایی کلیوی مرزی یا نارسایی قلبی خطرناک است (ادامه را ببینید).

# مدرهای نگهدارنده پتاسیم

این مدرها با آنتاگونیزه‌کردن اثرات آلدوسترون در بخش انتهایی لوله دور و لوله‌های جمع‌کننده قشری، از ترشح $K^+$ جلوگیری می‌کنند. این مهار ممکن است با آنتاگونیسم فارماکولوژیک

Spironolactone

Amiloride

**شکل ۹-۱۵.** مدرهای نگهدارنده پتاسیم.

گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی (**اسپیرنولاکتون**[1]، **اپلرنون**[2]) یا با مهار ورود کلسیم از طریق کانال‌های یونی غشأ مجرایی (**آمیلوراید**[3]، **تریامترن**[4]) ایجاد شود. به نظر می‌رسد که در نهایت اولاریتید (اورودیلاتین نوترکیب) که هم اکنون در حال بررسی‌های نهایی است بازجذب Na و عملکرد Na/K- ATPase در توبول‌های جمع کننده را کاهش داده و GFR را با اثرگذاری بر عروق افزایش می‌دهد. نزیریتید که به صورت وریدی در دسترس است GFR را افزایش و بازجذب سدیم در لوله‌های جمع کننده و پروگزیمال را کاهش می‌دهد.

## شیمی و فارماکوکینتیک

ساختار اسپیرنولاکتون و آمیلوراید در شکل ۹-۱۵ نشان داده شده است.

اسپیرنولاکتون، یک استروئید صناعی است که به عنوان آنتاگونیست رقابتی آلدوسترون عمل می‌کند. شروع و طول اثر آن با کینتیک پاسخ آلدوسترون در بافت هدف تعیین می‌شود. بخش اعظم غیر فعال‌سازی اسپیرنولاکتون در کبد صورت می‌پذیرد. به طور کلی، اسپیرنولاکتون شروع اثر آهسته‌ای داشته و چندین روز زمان نیاز است تا اثر درمانی کامل آن ظاهر شود. اپلرنون یک آنالوگ اسپیرنولاکتون است که جهت گیرنده آلدوسترون انتخابی‌تر می‌باشد. این آنالوگ، چند صد برابر کمتر از اسپیرنولاکتون، برگیرنده‌های آندروژنی و پروژسترونی اثر دارد و بنابراین از عوارض جانبی (برای مثال ژینکوماستی) بسیار کمتری نیز برخوردار می‌باشد.

آمیلوراید و تریامترن، مهارکننده‌های مستقیم ورود $Na^+$ به CCT[5] هستند. تریامترن در کبد متابولیزه می‌شود اما دفع کلیوی، راه اصلی دفع فرم فعال و متابولیت‌های آن است. از آنجایی که تریامترن به طور گسترده متابولیزه می‌شود، نیمه عمر کوتاه‌تری داشته و باید به دفعات بیشتری نسبت به آمیلوراید (که متابولیزه نمی‌شود) تجویز گردد.

## فارماکودینامیک

مدرهای نگهدارنده پتاسیم، بازجذب $Na^+$ را در لوله‌ها و کانال‌های جمع‌کننده کاهش می‌دهند. جذب پتاسیم (و ترشح $K^+$) در این محل، همان گونه که قبلاً نیز شرح داده شد، توسط آلدوسترون تنظیم می‌شود. آنتاگونیست‌های آلدوسترون، با این فرآیند تداخل می‌نمایند. اثرات مشابهی که در ارتباط با انتقال $H^+$ توسط سلول‌های بینابینی لوله جمع‌کننده مشاهده می‌شود تا حدودی اسیدوز متابولیک ناشی از آنتاگونیست‌های آلدوسترون را توجیه می‌نماید (جدول ۲-۱۵).

اسپیرنولاکتون و اپلرنون به گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی متصل شده و از فعالیت آلدوسترون می‌کاهند. آمیلوراید و تریامترن آلدوسترون را مسدود نمی‌کنند اما در عوض به طور مستقیم با ورود $Na^+$ از کانال‌های $Na^+$ اپی‌تلیالی (ENaC، شکل ۵-۱۵) در غشأ رأسی لوله جمع‌کننده تداخل می‌کنند. از آنجایی که ترشح $K^+$ در این قطعه با ورود $Na^+$ جفت شده است، این عوامل مدرهای نگهدارنده پتاسیم مؤثری نیز هستند.

اعمال آنتاگونیست‌های آلدوسترون وابسته به تولید پروستاگلاندین کلیوی است. NSAIDها می‌توانند تحت شرایط خاصی، اعمال مدرهای نگهدارنده پتاسیم را مهار کنند.

## کاربردهای بالینی و مقدار مصرفی (جدول ۷-۱۵)

مدرهای نگهدارنده پتاسیم در شرایط افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها یا هیپرآلدوسترونیسم (که آلدوسترونیسم نیز خوانده می‌شود) بسیار مفیدند. این امر می‌تواند ناشی از ترشح بیش از حد به صورت اولیه (سندرم کُن[6]، تولید نابجای هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک) یا آلدوسترونیسم ثانویه (که با نارسایی

1- Spironolactone
2- Eplerenone
3- Amiloride
4- Triamterene
5- Cortical collecting tubule
6- Conn's syndrome

جدول ۷-۱۵ مدرهای نگهدارنده پتاسیم و فرآورده‌های ترکیبی

| نام تجاری | عامل نگهدارنده پتاسیم | هیدروکلروتیازید |
| --- | --- | --- |
| آلداکتازید | ۲۵ میلی‌گرم اسپیرنولاکتون | ۵۰ میلی‌گرم |
| آلداکتون | ۲۵، ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم اسپیرنولاکتون | ... |
| دیازید | ۳۷/۵ میلی‌گرم تریامترن | ۲۵ میلی‌گرم |
| دیرینوم | ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم تریامترن | ... |
| اینسپرا[1] | ۲۵، ۵۰ یا ۱۰۰ میلی‌گرم اپلرنون | ... |
| ماکسزاید | ۷۵ میلی‌گرم تریامترن | ۵۰ میلی‌گرم |
| ماکسزاید ۲۵ میلی‌گرم | ۳۷/۵ میلی‌گرم تریامترن | ۲۵ میلی‌گرم |
| میدامور | ۵ میلی‌گرم آمیلوراید | ... |
| مودورتیک | ۵ میلی‌گرم آمیلوراید | ۵۰ میلی‌گرم |

۱. اپلرنون در حال حاضر تنها جهت استفاده در فشارخون بالا تأیید شده است.

قلبی، سیروز کبدی، سندرم نفروتیک و یا دیگر شرایط همراه با کاهش حجم مؤثر داخل عروقی برانگیخته می‌شود) باشد. استفاده از مدرهای چون تیازیدها یا داروهای مؤثر بر قوس می‌تواند با ایجاد یا تشدید کاهش حجم سبب هیپرآلدوسترونیسم ثانویه گردند. در شرایط افزایش ترشح مینرالوکورتیکوئیدها یا رسیدن مقدار بیش از حد $Na^+$ به محل‌های انتهایی نفرون، اتلاف $K^+$ رخ می‌دهد. مدرهای نگهدارنده پتاسیم از هر نوع، ممکن است در این شرایط استفاده شوند تا ترشح $K^+$ را کاهش دهند.

دوزهای کم اپلرنون (۵۰-۲۵ میلی‌گرم روزانه)، احتمالاً با برخی اثرات فیبروتیک و التهابی آلدوسترون تداخل می‌کند، در نتیجه می‌توان پیشرفت آلبومینوری در بیماران دیابتی را کاهش دهد. آنچه بیش از این اهمیت دارد، آن است که اپلرنون در کاهش اختلالات خونرسانی میوکارد پس از انفارکتوس نیز نقش دارد. در یک مطالعه بالینی، اپلرنون میزان مرگ و میر در میان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی خفیف تا متوسط پس از انفارکتوس قلبی را تا میزان ۱۵٪ (در مقایسه با دارونما)، کاهش داده است.

سندرم لیدل یک اختلال غالب بسیار نادر است که سبب فعال شدن کانال‌های سدیم در مجرای جمع‌کننده قشری شده و سبب افزایش بازجذب سدیم و پتاسیم توسط کلیه‌ها می‌شود. نشان داده شده که آمیلوراید در این شرایط مؤثر بوده است. در حالی که اسپیرنولاکتون کارآیی بسیار کمتری دارد.

## سمیت

### A. هیپرکالمی

مدرهای نگهدارنده پتاسیم، برخلاف اکثر مدرهای دیگر دفع کلیوی $K^+$ را کاهش داده (جدول ۲-۱۵) و می‌توانند سبب هیپرکالمی خفیف، متوسط یا حتی تهدیدکننده حیات شوند. خطر این عارضه در صورت وجود بیماری کلیوی (که در آن حداکثر دفع $K^+$ ممکن است کاهش یابد) یا استفاده از داروهایی که موجب کاهش سطح رنین (مسدودکننده‌های $\beta$ NSAIDها) یا مهار فعالیت آنژیوتانسین (مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین، مهارکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین) می‌شوند، به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌یابد. از آنجایی که اکثر مدرهای دیگر منجر به از دست‌رفتن $K^+$ می‌شود، هیپرکالمی زمانی شایع‌تر است که مدرهای نگهدارنده پتاسیم به تنهایی استفاده شوند (به خصوص در مبتلایان به نارسایی کلیوی). هاپیوکالمی ناشی از تیازیدها و آلکالوز متابولیک با استفاده از ترکیبات حاوی مقادیر ثابت مدرهای نگهدارنده پتاسیم و تیازیدها برطرف می‌گردد. با این وجود، با توجه به تفاوت‌های موجود در فراهمی زیستی اجزای این ترکیبات، اغلب، عوارض جانبی مربوط به تیازیدها غلبه می‌یابند. بنابراین، عموماً ترجیح داده می‌شود که مقادیر دو دارو جداگانه تنظیم گردد.

### B. اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک

مدرهای نگهدارنده $K^+$ با مهار ترشح $H^+$ به موازات ترشح $K^+$ می‌توانند اسیدوزی مشابه آنچه در اسیدوز لوله‌ای کلیوی نوع IV مشاهده می‌شود ایجاد کنند.

### C. ژینکوماستی

استروئیدهای صناعی ممکن است با اعمال خود بر دیگر گیرنده‌های استروئیدی اختلالات اندوکرین ایجاد کنند. ژینکوماستی، ناتوانی جنسی و هیپرپلازی خوش‌خیم پروستات

(بسیار نادر) همگی با مصرف اسپیرنولاکتون گزارش شده‌اند. چنین اثراتی با مصرف اپلرنون گزارش نشده‌اند. که احتمالاً به دلیل این است که این دارو نسبت به اسپیرنولاکتون، جهت گیرنده‌های مینرالوکورتیکوئیدی بسیار حساس‌تر می‌باشد و در واقع بر سطح گیرنده‌های آندروژن و پروژسترون غیرفعال می‌باشد.

**D. نارسایی حاد کلیوی**

گزارش شده است که ترکیب تریامترن و اندومتاسین سبب نارسایی حاد کلیوی می‌گردد. این عارضه با مصرف دیگر مدرهای نگهدارنده پتاسیم گزارش نشده است.

**E. سنگ‌های کلیوی**

حلالیت تریامترن محدود است و می‌تواند در ادرار رسوب کرده و سنگ‌های کلیوی ایجاد کند.

### موارد منع مصرف

این عوامل می‌توانند سبب هیپرکالمی شدید و یا حتی کشنده در بیماران مستعد گردند. مبتلایان به نارسایی مزمن کلیوی، استعداد به خصوصی در این زمینه داشته و باید به‌ندرت با این مدرها درمان شوند. در صورت مصرف دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم تجویز K خوراکی بایستی قطع شود. استفاده همزمان از داروهای دیگری که فعالیت سیستم رنین ـ آنژیوتانسین را کاهش می‌دهند (مسدودکننده‌های $\beta$ مهارکننده‌های ACE و یا ARBs)، احتمال هیپرکالمی را افزایش می‌دهد. در بیماران با مشکل کبدی، ممکن است در متابولیسم تریامترن و اسپیرنولاکتون اختلال ایجاد شوند بنابراین مقادیر دارو دراین شرایط باید به دقت تنظیم گردد. مهارکننده‌های قوی CYP3A4 (مانند اریترومایسین، فلوکونازول، دیلتیازیم و آب گریپ‌فروت)، می‌توانند سطوح خونی اپلرنون را به‌طور قابل‌توجهی بالا ببرند، اما بر سطوح خونی اسپرینولاکتوز بی‌تأثیرند.

## داروهایی که بر دفع آب اثر می‌گذارند (آکوارتیک)

### مدرهای اسموزی

لوله نزدیک و بازوی نزولی قوس هنله آزادانه به آب نفوذپذیرند (جدول ۱–۱۵). داروی فعال از نظر اسموزی که توسط گلومرول‌ها تراوش شده اما بازجذب نمی‌گردد، سبب باقی ماندن آب در این قطعات و دفع ادراری آب می‌شود. این داروها می‌توانند جهت کاهش فشار داخل جمجمه‌ای و حذف سریع سموم کلیوی مورد استفاده قرار بگیرند. **مانیتول**[1] سردسته مدرهای اسموزی است. گلوکز از لحاظ بالینی به عنوان دیورتیک مصرف نمی‌شوند اما سبب دیورز اسموتیک (گلیکوزوری) در بیماران مبتلا به هایپرگلیسمی می‌شود.

### فارماکوکینتیک

جذب مانیتول از دستگاه گوارش، بسیار ضعیف است و در صورت تجویز خوراکی به جای دیورز موجب بروز اسهال اسموتیک می‌شود. جهت اثرات سیستمیک، باید به صورت تزریقی تجویز گردد. مانیتول متابولیزه نشده و از طریق تراوش گلومرولی در عرض ۶۰–۳۰ دقیقه بدون بازجذب یا ترشح توبولی با اهمیتی دفع می‌شود. این دارو بایستی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه با احتیاط مصرف شود (ادامه را ببینید).

### فارماکودینامیک

مدرهای اسموزی، اثر عمده خود را در لوله نزدیک و بازوی نزولی قوس هنله اعمال می‌کنند. این داروها از طریق اثرات اسموزی خود با عمل ADH در لوله جمع‌کننده مقابله می‌کنند. وجود یک محلول غیر قابل بازجذب مانند مانیتول با اعمال یک نیروی اسموزی از بازجذب طبیعی آب جلوگیری می‌کند، در نتیجه، حجم ادرار افزایش می‌یابد. افزایش سرعت جریان ادراری زمان تماس مایع با اپی‌تلیوم لوله را کاهش داده و بنابراین بازجذب $Na^+$ و نیز آب را کم می‌کند. دفع ادراری سدیم شدت کمتری نسبت به دفع ادراری آب داشته و در نهایت به از دست‌رفتن بیش از حد آب و هیپرناترمی منجر می‌شود.

### کاربردهای بالینی و مقدار مصرفی

**کاهش فشار داخل جمجمه‌ای و داخل چشمی**

مدرهای اسموزی، نیروهای استارلینگ را به گونه‌ای تغییر می‌دهند که آب از سلول‌ها خارج شده و حجم داخل سلولی را کاهش می‌دهد. این اثر جهت کاهش فشار داخل جمجمه‌ای در بیماری‌های نورولوژیک و کاهش فشار داخل چشمی قبل از اعمال چشم پزشکی به کار گرفته می‌شود. مقدار مانیتول تجویزی ۲–۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت داخل وریدی است. فشار داخل جمجمه‌ای (که مرتباً پایش

1- Manitol

می‌شود)، باید طی ۹۰-۶۰ دقیقه افت کند. کاهش سریع اسمولاریتی سرم در ابتدای دیالیز (جهت دفع توکسین‌های سمی اورمیک) سبب این علائم می‌شود. بسیاری از نفرولوژیست‌ها همچنین از مانیتول جهت پیشگیری از عوارض ناشی از همودیالیز در بار اول استفاده می‌کنند. شواهد کارآیی دارو از این جهت بسیار اندک است.

## سمیت

### A. افزایش حجم خارج سلولی

مانیتول، به سرعت در بخش خارج سلولی توزیع شده و آب را از سلول‌ها خارج می‌کند. این عمل قبل از ادرارزایی موجب افزایش حجم خارج سلولی و هیپوناترمی می‌شود. اثر حاصل می‌تواند نارسایی قلبی را عارضه‌دار کرده و به ادم ریوی شدید بیانجامد. سردرد، تهوع و استفراغ به طور شایع در بیماران تحت درمان با مدرهای اسموزی مشاهده می‌گردد.

### B. دهیدراتاسیون، هیپرکالمی و هیپرناترمی

استفاده بیش از حد از مانیتول بدون جایگزینی آب به مقدار کافی می‌تواند در نهایت منجر به دهیدراتاسیون شدید، از دست دادن آب و هیپرناترمی شود. با خروج آب از سلول‌ها، غلظت $K^+$ داخل سلولی بالا رفته و منجر به از دست‌دادن آب آزاد و هیپرکالمی می‌گردد. با توجه دقیق به ترکیب یونی سدیم و تعادل مایعات می‌توان از این عوارض اجتناب کرد.

### C. هیپوناترمی

تجویز مانیتول تزریقی در بیماران مبتلا به نارسایی شدید کلیه، باعث تجمع مانیتول در عروق و به دنبال آن خروج اسموتیک آب از سلول و نهایتاً هیپوناترمی می‌شود.

## آگونیست‌های هورمون ضد ادراری (وازوپرسین، ADH)

**وازوپرسین**[1] و **دسموپرسین**[2] در درمان دیابت بی‌مزه مرکزی استفاده می‌شوند. این داروها در فصل ۳۷ شرح داده شده‌اند. به نظر می‌رسد عمل کلیوی آنان عمدتاً از طریق گیرنده‌های $V_2$ صورت گیرد، اگر چه گیرنده‌های $V_{1a}$ نیز ممکن است درگیر باشند.

## آنتاگونیست‌های هورمون ضد ادراری

شرایط طبی متعددی از جمله نارسایی احتقانی قلب و سندرم ترشح نامتناسب ADH نامتناسب (SIADH)، در نتیجه افزایش ADH، سبب احتباس آب می‌شوند. در بیماران مبتلا به CHF که مصرف دیورتیک‌ها سبب هایپوناترمی ناشی از افزایش ADH می‌شود، هایپوناترمی خطر رخ خواهد داد.

تا همین اواخر دو داروی غیرانتخابی لیتیم (که در فصل ۲۹ بحث شد) و دمکلوسایکلین[3] (داروی ضدمیکروبی از دسته تتراسایکلین‌ها که در فصل ۴۴ بحث شد) به علت تداخل شناخته شده خود با فعالیت ADH، مورد استفاده قرار می‌گرفتند. مکانیسم این تداخل به طور کامل برای این داروها مشخص نشده است. به علت اثرات جانبی بیشتر لیتیم، دمکلوسایکلین بیشتر مصرف می‌شود. امروز دمکلوسایکلین به سرعت با چندین آنتاگونیست خاص گیرنده ADH (واپتان‌ها) جایگزین شده است.

سه نوع گیرنده وازوپرسین، $V_{1a}$، $V_{1b}$ و $V_2$، شناخته شده است. گیرنده‌های $V_1$ در عروق و CNS بیان می‌شوند در حالی که گیرنده $V_2$ به طور خاص در کلیه بیان می‌شود. کونیواپتان[4] (که تنها برای مصرف وریدی در دسترس است) هم علیه گیرنده‌ها $V_{1a}$ و هم $V_2$ فعالیت می‌کند (ادامه را ببینید). لیکسی‌واپتان[5] و تولواپتان[6] که داروهای خوراکی هستند به صورت انتخابی بر ضد گیرنده $V_2$ عمل می‌کنند. لیکسی‌واپتان و ساتاواپتان[7] در حال حاضر به طور گسترده‌ای مورد مطالعه قرار می‌گیرند. اما تولواپتان که اخیراً مجوز سازمان غذا و دارو را دریافت کرده در درمان هایپوناترمی بسیار مؤثر بوده و به عنوان درمان کمکی با سایر دیورتیک در بیماران مبتلا به CHF استفاده می‌شوند.

## فارماکوکینتیک

نیمه عمر کونیواپتان و دمکلوسایکلین، ۱۰-۵ ساعت است، در حالی که نیمه‌عمر تولواپتان ۲۴-۱۲ ساعت است.

## فارماکودینامیک

آنتاگونیست‌های هورمون ضد ادراری اثرات ADH در لوله جمع‌کننده را مهار می‌کنند. کونیواپتان در سطح گیرنده‌های $V_{1a}$ و $V_2$ یک آنتاگونیست فارماکولوژیک است. به نظر می‌رسد هم

1- Vasopressin
2- Desmopressin
3-Demeclocycline
4- Conivaptan
5- Lixivaptan
6- Tolvaptan
7- Satavaptan

لیتیوم و هم دمکلوسایکلین در پاسخ به ADH، تشکیل آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) را کاهش می‌دهند.

## کاربرد بالینی و مقدار مصرفی

### A. سندرم ترشح نامتناسب ADH

زمانی که محدودیت مصرف آب نتوانسته باشد اختلال موجود را تصحیح کند آنتاگونیست‌های هورمون ضد ادراری جهت کنترل SIADH استفاده می‌شوند. این شرایط معمولاً در بیماران سرپایی که نمی‌توان آنها را مجبور به محدودیت مصرف آب کرد و یا بیماران بستری که به علل دیگر به مقادیر بالای مایع داخل وریدی نیاز دارند، رخ می‌دهد. دمکلوسایکلین در مقادیر ۱۲۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم در روز و یا تولواپتان در مقادیر ۶۰-۱۵ میلی‌گرم در روز می‌توانند برای SIADH استفاده شوند. سطوح پلاسمایی مناسب دمکلوسایکلین (۲ میکروگرم در میلی‌لیتر) باید با پایش حفظ شود. اما سطوح پلاسمایی تولواپتان نیاز به پایش روزانه ندارد. کونیواپتان برخلاف دمکلوسایکلین و یا تولواپتان و یا تولواپتان به صورت تزریق داخل وریدی تجویز می‌شود. بنابراین، این دارو برای استفاده مزمن در بیماران سرپایی مناسب نیست. لیکسی‌واپتان و ساتاواپتان به زودی جهت مصرف خوراکی، عرضه می‌شوند.

### B. سایر علل بالارفتن هورمون ضدادراری

هورمون ضد ادراری در پاسخ به کاهش حجم مؤثر خون در گردش که اغلب در نارسایی احتقانی قلب رخ می‌دهد، نیز بالا می‌رود و اگر درمان با جایگزینی حجم امکان‌پذیر نباشد، ممکن است هایپوناترمی ایجاد شود. همانند SIADH، محدودیت مصرف آب، درمان انتخابی است. در بیماران دچار نارسایی قلبی، به کارگیری این رویکرد به علت افزایش تشنگی و تجویز تعداد زیاد داروهای خوراکی، اغلب موفقیت‌آمیز نمی‌باشد. احتمالاً در این بیماران، کانی‌واپتان به طور خاص از اثرات مفیدی برخوردار خواهد بود چرا که آشکار شده است که بلوک گیرنده‌های $V_{1a}$ توسط این دارو باعث کاهش مقاومت عروق محیطی و افزایش برون‌ده قلبی می‌شود.

### C. بیماری کلیه پلی‌کیستیک اتوزومال غالب

تولید کیست در بیماری کلیه پلی‌کیستیک به نظر می‌رسد که از طریق میانجی‌گری cAMP رخ می‌دهد. وازوپرسین محرک قدرتمند cAMP در کلیه‌ها است. این فرضیه وجود دارد که مهار گیرنده‌های $V_2$ در کلیه‌ها ممکن است پیشرفت بیماری کلیه پلی‌کیستیک را به تعویق بیندازد. در بسیاری از کارآزمایی‌های آینده‌نگر تولواپتان قادر به کاهش اندازه کلیه و کند کردن پیشرفت نارسایی کلیه در یک دوره پیگیری سه ساله شده است. در این کارآزمایی‌ها، گروه تحت درمان با تولواپتان، بروز ۰/۹ درصدی از عملکرد کبدی غیرنرمال در مقایسه با بروز ۲٪ در گروه دریافت‌کننده پلاسبو تجربه نموده‌اند. این پدیده منجر به قطع مصرف دارو در برخی بیماران شده است.

## سمیت

### A. دیابت بی‌مزه کلیوی

اگر $Na^+$ سرم دقیقاً پایش شود، هر کدام از آنتاگونیست‌های ADH می‌توانند سبب هیپرناترمی شدید و دیابت بی‌مزه کلیوی شوند. اگر جهت درمان یک اختلال روان‌پزشکی لیتیوم استفاده می‌شود، دیابت بی‌مزه کلیوی حاصل، می‌تواند با یک مدر تیازیدی یا آمیلوراید درمان شود (در ادامه بخش دیابت بی‌مزه را ببینید).

### B. نارسایی کلیوی

گزارش‌هایی از ایجاد نارسایی حاد کلیوی هم با مصرف لیتیوم و هم دمکلوسایکلین وجود دارد. درمان طولانی مدت با لیتیوم ممکن است نفریت بینابینی مزمن نیز ایجاد کند.

### C. سایر سمیت‌ها

خشکی دهان و تشنگی از رایج‌ترین عوارض جانبی بسیاری از این داروها می‌باشد. تولواپتان ممکن است سبب کاهش فشار شود. عوارض جانبی در ارتباط با لیتیوم در فصل ۲۹ شرح داده شده‌اند. از تجویز دملکوسایکلین در مبتلایان به بیماری کبدی (فصل ۴۴ را ببینید) و در کودکان زیر ۱۲ سال باید اجتناب نمود. تولواپتان همچنین ممکن است سبب بالا رفتن تست‌های عملکردهای کبدی می‌شوند.

# ترکیب داروهای مدر

## داروهای مؤثر بر قوس و تیازیدها

بعضی بیماران به مقادیر معمول مدرهای مؤثر بر قوس مقاومند یا پس از یک پاسخ ابتدایی مقاوم می‌شوند. از آنجایی که این داروها نیمه عمر کوتاهی (۶-۲ ساعت) دارند، مقاومت موجود ممکن است به علت فاصله بیش از حد بین دفعات مصرف باشد. احتباس

کلیوی $Na^+$ ممکن است در مدت زمانی که دارو دیگر فعال نیست، به طور قابل توجهی افزایش یابد. پس از به حداقل رساندن فواصل بین دفعات مصرف و حداکثرکردن مقدار تجویزی، استفاده از دو دارو که بر جایگاه‌های متفاوتی از نفرون عمل می‌کنند ممکن است سینرژی ایجاد کند. ترکیب داروهای مؤثر بر قوس و تیازیدها حتی اگر هر یک به تنهایی اثر ناچیزی داشته باشند، اغلب سبب تولید ادرار می‌شوند. دلایلی متعددی جهت این پدیده وجود دارد.

اول این که، بازجذب نمک و آب از TAL یا DCT با انسداد یکی از آنها، در دیگری افزایش می‌یابد. بنابراین مهار هر دو پاسخ می‌تواند اثر دیورتیکی فزاینده‌ای ایجاد کند. ثانیاً، مدرهای تیازیدی، اغلب سبب دفع ادراری خفیف سدیم در لوله نزدیک می‌شوند که معمولاً با افزایش بازجذب در TAL، این اثر رفع می‌گردد. بنابراین ترکیب مدرهای مؤثر بر قوس و تیازید، می‌تواند بازجذب $Na^+$ را از هر سه قسمت تا حدودی مسدود نماید.

متولازون[1] داروی شبه تیازیدی است که معمولاً در بیماران مقاوم به مدرهای مؤثر بر قوس، استفاده می‌شود، اما احتمالاً سایر تیازیدها نیز مؤثرند. به علاوه، متولازون تنها به صورت فرآورده‌های خوراکی در دسترس است در حالی که کلروتیازید می‌تواند به صورت تزریقی نیز تجویز شود.

ترکیب مدرهای مؤثر بر قوس و تیازیدها می‌تواند حتی در بیمارانی که به یک دارو پاسخ نداده‌اند، مقادیر فراوانی از مایع را به حرکت در آورد. بنابراین، پایش دقیق بیمار از نظر همودینامیک ضروری است. استفاده روتین از این ترکیب در درمان‌های سرپایی توصیه می‌شود. به علاوه، اتلاف $K^+$ بسیار شایع بوده و ممکن است به تجویز $K^+$ تزریقی همراه با پایش دقیق وضعیت مایع و الکترولیت نیاز داشته باشد.

## مدرهای نگهدارنده پتاسیم و دیورتیک‌های مؤثر بر توبول پروگزیمال و عوامل مؤثر بر قوس یا تیازیدها

در بسیاری از بیمارانی که از مدرهای مؤثر بر قوس، مهارکننده‌های انیدراز کربنیک و یا تیازیدها استفاده می‌کنند، اغلب هیپوکالمی رخ می‌دهد. هیپوکالمی ایجاد شده می‌تواند با محدودیت NaCL خوراکی یا با مکمل‌های غذایی KCL کنترل شود. زمانی که هیپوکالمی نمی‌تواند با این شیوه درمان شود، اضافه‌کردن یک مدر نگهدارنده پتاسیم می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای دفع $K^+$ را پایین آورد. با این وجود، این راهکار معمولاً بی‌خطر است اما در کسانی که مستعد ایجاد هیپرکالمی با مصرف مدرهای نگهدارنده پتاسیم هستند (مانند مبتلایان به نارسایی کلیوی و یا کسانی که آنتاگونیست‌های آنژیوتانسینی چون مهارکننده‌های ACE دریافت می‌کنند)، باید از این روش اجتناب نمود.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مدر

خلاصه‌ای از اثرات مدرها بر دفع ادراری الکترولیت‌ها در جدول ۲–۱۵ آمده است.

## شرایط همراه با ادم

علت شایع استفاده از مدرها، کاهش ادم محیطی یا ریوی است که در نتیجه بیماری‌های قلبی، کلیوی یا عروقی که خونرسانی به کلیه را کاهش می‌دهند، ایجاد می‌شود. این کاهش ناشی از ناکافی‌بودن حجم خون مؤثر شریانی بوده و منجر به احتباس نمک و آب و افزایش حجم خون و در نهایت ایجاد ادم می‌شود. استفاده عاقلانه از مدرها می‌تواند مایع این ادم بینابینی را بدون کاهش قابل توجه در حجم پلاسما به حرکت در آورد. با این وجود، درمان بیش از حد با داروهای مدر می‌تواند به کاهش بیشتر حجم خون مؤثر شریانی همراه با کاهش خونرسانی به اعضاء حیاتی بیانجامد. بنابراین، استفاده از داروهای مدر جهت به حرکت در آوردن مایع ادم، نیازمند پایش دقیق وضعیت همودینامیک بیمار و فهم پاتولوژی بیماری زمینه‌ای است.

### نارسایی قلبی

زمانی که برون‌ده قلبی به واسطه نارسایی قلبی کاهش می‌یابد، تغییرات حاصل در فشار و جریان خون کلیه، باعث احساس کمبود حجم و در نهایت احتباس کلیوی نمک و آب می‌گردد. این پاسخ فیزیولوژیک، ابتدا حجم داخل عروقی و بازگشت وریدی به قلب را افزایش داده و ممکن است تا حدودی برون‌ده را به سمت نرمال باز گرداند (فصل ۱۳ را نیز ببینید).

اگر بیماری زمینه‌ای علی‌رغم افزایش حجم پلاسما سبب تشدید افت برون‌ده قلبی گردد، کلیه به احتباس نمک و آب ادامه می‌دهد که سپس این آب از عروق نشت کرده و ادم بینابینی یا ریوی ایجاد می‌کند. در این شرایط استفاده از مدرها جهت کاهش

1- Metolazone

تجمع ادم (به خصوص در ریه‌ها) ضروری می‌باشد. کاهش احتقان عروق ریوی با داروهای مدر ممکن است عملاً اکسیژن‌رسانی و بنابراین عملکرد میوکارد را بهبود ببخشد. کاهش پیش‌بار می‌تواند اندازه قلب را کوچک کرده و به فیبرهای آن اجازه دهد تا در طول مناسبی کار کنند. ادم همراه با نارسایی قلبی عموماً با مدرهای مؤثر بر قوس کنترل می‌شود. در بعضی شرایط، احتباس نمک و آب ممکن است به حدی شدید شود که ترکیب تیازیدها و مدرهای مؤثر بر قوس ضرورت یابد.

در درمان بیمار مبتلا به نارسایی قلبی با داروهای مدر، باید همیشه به یاد داشته باشیم که بخشی از برون‌ده قلبی این بیماران با بالابودن فشار پرشدن حفظ می‌گردد، لذا استفاده بیش از حد از داروهای مدر ممکن است بازگشت وریدی را کاهش داده و برون‌ده قلبی را بیشتر مختل کند. این مطلب به خصوص در نارسایی قلب راست، حیاتی است. وجود احتقان سیستمیک به همراه احتقان عروق ریوی، شاه علامت این اختلال است. قابل پیش‌بینی است که کاهش حجم ناشی از مدرها، بازگشت وریدی را کاهش داده و اگر فشار پرشدن بطن چپ به زیر ۱۵ میلی‌متر جیوه کاهش یابد، می‌تواند برون‌ده قلبی را به شدت مختل کند (فصل ۱۳ را ببینید). کاهش برون‌ده قلبی، چه ناشی از نارسایی بطن راست باشد یا چپ، منجر به اختلال عملکرد کلیوی و نهایتاً کاهش فشار پرفیوژن می‌شود.

افزایش رهاسازی نمک داخل TAL باعث فعال‌شدن ماکولا دنسا و کاهش سرعت فیلتراسیون گلومرولی (GFR) از طریق فیدبک توبولوگلومرولار (TG) می‌گردد. مکانیسم چنین فیدبکی، کاهش ترشح آدنوزین توسط سلول‌های ماکولا دنسا است که از طریق فعال کردن گیرنده‌های $A_1$ آدنوزین سبب انقباض عروق آوران می‌شود، این انقباض عروقی باعث کاهش GFR می‌شود. کاهش GFR وابسته فیدبک توبولوگلومرولار، کاهش اولیه ناشی از کاهش برون‌ده قلبی را تشدید می‌نماید. اقدامات اخیر جهت به کارگیری آنتاگونیست‌های گیرنده آدنوزین نشان داده است که به زودی با کاهش فیدبک توبولوگلومرولار امکان به کارگیری درمان‌های دیورتیکی در بیماران دچار نارسایی قلبی فراهم می‌شود.

آلکالوز متابولیک ناشی از داروهای مدر، که با هایپرکالمی تشدید می‌شود، عارضه جانبی دیگری است که ممکن است عملکرد قلبی را بیشتر مختل کند. با این وجود، این عارضه می‌تواند با جایگزینی $K^+$ و برگرداندن حجم داخل عروقی با محلول سالین درمان شود. نارسایی شدید قلبی ممکن است استفاده از محلول سالین را حتی در بیمارانی که بیش از حد با مدرها درمان شده‌اند، ممنوع کند. در این موارد، استفاده همزمان از استازولامید به تصحیح آلکالوز کمک می‌کند.

دیگر عارضه جدی استفاده از مدرها به خصوص در بیمار با مشکل قلبی، هیپوکالمی است. هیپوکالمی می‌تواند آریتمی قلبی زمینه‌ای را تشدید کرده و سبب مسمومیت با دیگوکسین شود. معمولاً با کاهش مصرف $Na^+$ و بنابراین کاهش سدیمی که به لوله جمع‌کننده مترشحه $K^+$ می‌رسد، می‌توان از این عارضه اجتناب نمود. بیمارانی که محدودیت مصرف $Na^+$ را نمی‌پذیرند باید مکمل‌های خوراکی KCL یا یک مدر نگهدارنده $K^+$ دریافت کنند.

## بیماری کلیه و نارسایی کلیوی

بیماری‌های مختلفی با نقش حیاتی کلیه در هومئوستاز حجم تداخل می‌کنند. اگر چه بعضی اختلالات کلیوی سبب اتلاف نمک می‌شوند، اما اکثر بیماری‌های کلیوی موجب احتباس نمک و آب می‌گردند. اگر نارسایی کلیوی شدید باشد (GFR<5mL/min)، داروهای مدر سود اندکی دارند زیرا تراوش گلومرولی برای تولید یا تداوم یک پاسخ ناتریورتیک کافی نمی‌باشد. با این وجود، تعداد زیادی از بیماران با نارسایی کلیوی خفیف (GFR بین ۵ تا ۱۵mL/min باشد) می‌توانند در صورت احتباس حجم زیادی از مایع بین دوره‌های دیالیز با داروهای مدر درمان شوند.

این پرسش که آیا درمان دیورتیک قادر به تغییر شدت و یا عاقبت نارسایی حاد کلیه می‌شود، هنوز به قوت خویش باقی می‌باشد. این امر از آنجا ناشی می‌شود که اقسام غیرالیگوریک نارسایی حاد کلیوی، سرانجام بهتری از انواع الیگوریک (۴۰۰–۵۰۰ml/24h > برون‌ده ادراری) نارسایی حاد کلیه خواهند داشت. تقریباً همه مطالعاتی که با هدف پاسخدهی به سؤال فوق انجام شده است، به این اعتقاد می‌باشند که درمان دیورتیک در کنترل کوتاه‌مدت مایعات این گونه بیماران مبتلا به نارسایی حاد کلیه مفید است، حال آنکه بر پیش‌آگهی بلندمدت آن اثری ندارد.

بسیاری از بیماری‌های گلومرولی مانند اختلالات همراه با دیابت شیرین یا لوپوس اریتماتوسیستمیک، سبب احتباس نمک و آب می‌شوند. علت احتباس سدیم ایجاد شده به خوبی شناخته نشده است اما احتمالاً اختلال تنظیم جریان خون کوچک کلیه و عملکرد لوله‌ای از طریق آزادکردن تنگ‌کننده‌های عروقی، پروستاگلاندین‌ها، سیتوکین‌ها و دیگر واسطه‌ها مسئول بروز آن می‌باشد. زمانی که ادم یا فشارخون بالا در این بیماران ایجاد

می‌شود، درمان با داروهای مدر ممکن است بسیار مؤثر باشد.

اشکال معینی از بیماری کلیوی به خصوص نفروپاتی دیابتی به طور مکرر با ایجاد هیپرکالمی در مراحل نسبتاً اولیه نارسایی کلیوی همراه می‌باشند. در این موارد، یک مدر تیازیدی یا مؤثر بر قوس با افزایش نمکی که به لوله جمع‌کننده مترشحه $K^+$ می‌رسد، دفع $K^+$ را تقویت می‌کند.

مبتلایان به بیماری‌های کلیوی که منجر به سندرم نفروتیک می‌شوند، اغلب مشکلات پیچیده‌ای در کنترل حجم نشان می‌دهند. در این بیماران ممکن است احتباس مایع به فرم آسیت یا ادم بروز نماید، اما به علت کاهش فشار انکوتیک پلاسما، حجم پلاسمایی کاهش یافته‌ای دارند. این مشکل اغلب در مبتلایان به نفروپاتی با "حداقل[1] تغییر" رخ می‌دهد. در این بیماران، استفاده از مدر ممکن است سبب کاهش بیشتر در حجم پلاسما شود که خود می‌تواند سرعت تراوش گلومرولی (GFR) را مختل کرده و به افت فشارخون وضعیتی بیانجامد. سایر علل سندرم نفروتیک اکثراً با احتباس اولیه نمک و آب توسط کلیه همراهند که با وجود فشار انکوتیک پایین پلاسما، سبب افزایش حجم پلاسما می‌شود. در این موارد، درمان با داروهای مدر ممکن است در کنترل جزء وابسته به حجم فشارخون بالا، مفید باشد.

چند محدودیت مهم در انتخاب یک داروی مدر جهت فرد مبتلا به بیماری کلیوی وجود دارد. در استازولامید معمولاً باید اجتناب نمود زیرا سبب دفع $NaHCO_3$ شده و می‌تواند اسیدوز را تشدید کند. مدرهای نگهدارنده پتاسیم ممکن است سبب هیپرکالمی شوند. در گذشته تصور می‌شد که مدرهای تیازیدی زمانی که سرعت تراوش گلومرولی به زیر ۳۰ میلی‌متر در دقیقه افت کرده باشد، بی‌تأثیر هستند. اخیراً، مشخص شده است دیورتیک‌های تیازیدی که در صورت مصرف به تنهایی دارای اثرات مفید چندانی نمی‌باشند، قادر هستند تا دوز مورد نیاز دیورتیک‌های لوپ در بیماران با GFR حدود ۱۵mL/min–۵ را به میزان معناداری کاهش دهند. بنابراین تجویز دوز حداکثر دیورتیک‌های لوپ (حداکثر ۵۰۰mg فوروسماید روزانه) یا ترکیبی از متولازون (۱۰–۵ میلی‌گرم روزانه) و دوزهای بسیار کمتری فوروسماید (۸۰–۴۰ میلی‌گرم روزانه)، در درمان بیماران دیالیزی یا پیش‌دیالیزی دچار افزایش حجم مایعات، مفید می‌باشد. در نهایت، اگر چه استفاده بیش از حد داروهای مدر می‌تواند عملکرد کلیه را در تمام مبتلایان مختل کند اما عواقب آن در بیماران با بیماری زمینه‌ای کلیوی جدی‌تر است.

## سیروز کبدی

بیماری کبدی اغلب با ادم و آسیت و نیز بالارفتن فشار هیدروستاتیک ورید باب و کاهش فشار انکوتیک پلاسما همراه است. مکانیسم‌های احتباس $Na^+$ توسط کلیه در این شرایط عبارتند از: کاهش خونرسانی کلیوی (در اثر تغییرات عروق سیستمیک) کاهش حجم پلاسما (به علت ایجاد آسیت) و کاهش فشار انکوتیک (هیپوآلبومینمی). به علاوه ممکن است به علت افزایش سطوح آلدوسترون پلاسما، احتباس اولیه $Na^+$ وجود داشته باشد.

زمانی که آسیت یا ادم شدید باشد، درمان با داروهای مدر می‌تواند بسیار سودمند واقع شود. با این وجود، بیماران سیروزی به علت کاهش ترشح دارو به مایع لوله‌ای و نیز بالابودن سطح آلدوسترون، اغلب به مدرهای مؤثر بر قوس مقاومند. بالعکس، ادم سیروزی به طور نامعمولی به اسپیرنولاکتون و آلدوسترون پاسخ می‌دهد. ترکیب مدرهای مؤثر بر قوس و یک آنتاگونیست گیرنده آلدوسترون ممکن است در بعضی بیماران سودمند باشد. به هر حال به دلیل وجود پتانسیل وقوع هایپرکالمی شدید در بیماران مبتلا به سیروز کبدی و نارسایی ملایم کلیوی، در مصرف آنتاگونیست‌های آلدسترون در این بیماران بایستی جوانب احتیاط را رعایت نمود.

این مسئله مهم باید تذکر داده شود که استفاده تهاجمی از داروهای مدر به صورت خوراکی در این شرایط، حتی بیش از نارسایی قلبی می‌تواند مخرب باشد. درمان با داروهای مدر می‌تواند سبب کاهش قابل توجه حجم داخل عروقی، هیپوکالمی و اسیدوز متابولیک شود. سندرم کبدی ـ کلیوی و انسفالوپاتی کبدی عواقب ناخوشایند استفاده بیش از حد داروهای مدر در بیماران سیروزی هستند.

## ادم ایدیوپاتیک

ادم ایدیوپاتیک (احتباس نمک و ادم به صورت نوسانی) سندرمی است که اغلب در زنان ۲۰ تا ۳۰ ساله دیده می‌شود. با وجود مطالعات فراوان، پاتوفیزیولوژی این اختلال ناشناخته مانده است. بعضی از مطالعات اظهار می‌کنند که استفاده متناوب از مدرها ممکن است سبب ایجاد این سندرم شود. اگر چه اسپرینولاکتون در ادم ایدیوپاتیک مصرف می‌شود، احتمالاً باید در صورت امکان تنها با محدودیت متوسط در دریافت نمک کنترل شود. استفاده از

1- Minimal change

جوراب‌های بلند نیز توصیه شده اما به نظر می‌رسد که فواید متغیری دارند.

# شرایط بدون ادم

## فشارخون بالا

اعمال ادرارزایی و اتساع عروقی خفیف تیازیدها، عملاً در درمان تمام مبتلایان به فشارخون بالای اولیه مفید بوده و ممکن است در بسیاری از آنها کافی باشد (فصل ۱۱ را ببینید). اگر چه که هیدروکلروتیازید پرمصرف‌ترین دیورتیک مورد استفاده در فشارخون است اما به نظر کلروتالیدون به علت نیمه‌عمر طولانی‌تر مؤثرتر خواهد بود. مدرهای مؤثر بر قوس معمولاً در مبتلایان به نارسایی کلیوی (GFR کوچکتر از ۳۰ تا ۴۰ میلی‌لیتر در دقیقه) یا قلبی استفاده می‌شود. نشان داده شده است محدودیت متوسط دریافت $Na^+$ در رژیم غذایی (۱۰۰–۶۰ میلی اکی والان در روز) تأثیرات مدرها را در فشارخون اولیه و کاهش اتلاف کلیوی $K^+$ تقویت می‌کند. از دیورتیک‌های نگهدارنده $K^+$ می‌توان جهت کاهش اتلاف پتاسیم بهره برد.

هنوز در مصرف تیازیدها به عنوان درمان ابتدایی فشارخون تردید وجود دارد. کارائی نسبتاً متوسط این داروها گاهی اوقات درمان انفرادی با این داروها را محدود می‌کند. اما یک مطالعه بسیار بزرگ (با بیش از ۳۰/۰۰۰ شرکت‌کننده) که اخیراً انجام شده است، نشان می‌دهد که داروهای ارزان قیمتی چون تیازیدها، سبب نتایج مشابه یا بهتری، نسبت به مهارکننده‌های ACE یا مسدودکننده‌های کانال کلسیم می‌شوند. این نتیجه مهم اهمیت درمان با تیازیدها در فشارخون بالا را برجسته‌تر می‌نماید.

گر چه مدرها اغلب در درمان تک دارویی موفقند، اما در کنترل فشارخون بیمارانی که به چند دارو نیاز دارند نیز نقش مهمی ایفا می‌کنند. مدرها، کارآیی بسیاری از داروهای دیگر به خصوص مهارکننده‌های ACE را افزایش می‌دهند. بیمارانی که با متسع‌کننده‌های عروقی قدرتمندی چون هیدرالازین یا مینوکسیدیل درمان می‌شوند، معمولاً نیاز به درمان همزمان با داروهای مدور دارند زیرا متسع‌کننده‌های عروقی سبب احتباس قابل توجه نمک و آب می‌شوند.

## سنگ‌های کلیوی

حدود دوسوم سنگ‌های کلیوی حاوی فسفات $Ca^{2+}$ یا اگزالات $Ca^{2+}$ هستند. اما تعداد زیادی از شرایط (هایپرتیروئیدیسم، هایپر ویتامینوز D، سارکوئیدوز، بدخیمی‌ها و...) سبب بروز هایپرکلسیوری می‌شوند. بسیاری از بیماران با چنین سنگ‌هایی، نقصی در بازجذب $Ca^{2+}$ از لوله نزدیک دارند این حالت می‌تواند با مدرهای تیازیدی که بازجذب $Ca^{2+}$ از لوله پیچیده دور را افزایش داده و بنابراین غلظت ادراری $Ca^{2+}$ را پایین می‌آورند، درمان شود. دریافت آب بایستی افزایش یابد و دریافت نمک باید محدود شود زیرا وجود NaCl بیش از حد در رژیم غذایی بر اثر هیپوکلسیوریک تیازیدها غلبه می‌کند. Ca جیره غذایی نبایستی محدود شود زیرا سبب تعادل منفی کلسیم تام بدن می‌شود. سنگ‌های کلسیمی می‌توانند با افزایش جذب روده‌ای $Ca^{2+}$ نیز ایجاد شوند. تشکیل این سنگ‌ها در سایر موارد ایدیوپاتیک است. در این شرایط نیز تیازیدها مؤثرند اما باید به عنوان درمان کمکی همراه با سایر اقدامات استفاده شوند.

## هیپرکلسمی

هیپرکلسمی، می‌تواند یک اورژانس طبی باشد (فصل ۴۲ را ببینید). از آنجا که مدرهای مؤثر بر قوس، بازجذب $Ca^{2+}$ را به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهند، می‌توانند در دفع ادراری $Ca^{2+}$ کاملاً مفید باشند. با این وجود، مدرهای مؤثر بر قوس به تنهایی می‌توانند سبب کاهش حجم قابل ملاحظه گردند. در این صورت، مدرهای مؤثر بر قوس بی‌تأثیرند (و حتی بالقوه نیز می‌توانند اثرات مخالفی اعمال کنند) زیرا بازجذب $Ca^{2+}$ در لوله نزدیک افزایش خواهد یافت. بنابراین، جهت حفظ دفع ادراری مؤثر، $Ca^{2+}$ باید محلول سالین همزمان با مدرهای مؤثر بر قوس تجویز شود. رویکرد معمول، انفوزیون محلول نرمال سالین و فورزماید (۱۲۰–۸۰ میلی‌گرم) به صورت داخل وریدی است. با شروع ادرار، سرعت انفوزیون محلول سالین می‌تواند با سرعت جریان ادراری هماهنگ شود تا از کاهش حجم اجتناب گردد. در صورت نیاز به انفوزیون محلول سالین کلرید پتاسیم می‌تواند اضافه شود.

## دیابت بی‌مزه

دیابت بی‌مزه یا به علت نقص در تولید ADH است (دیابت بی‌مزه مرکزی یا نوروژنیک) یا پاسخ ناکافی به ADH (دیابت بی‌مزه کلیوی [NDI]). تجویز ADH مکمل یا یکی از آنالوگ‌های آن تنها در دیابت بی‌مزه مرکزی مؤثر است. مدرهای

تیازیدی می‌توانند پرادراری و پرنوشی را در هر دو نوع دیابت بی‌مزه کاهش دهند. لیتیم که در درمان اختلالات افسردگی ـ مانیا مصرف می‌شود رایج‌ترین علت NDI بوده که دیورتیک‌های تیازیدی در درمان آن مفید خواهند بود. این اثر مفید به ظاهر متناقض تیازیدی‌ها به واسطه کاهش حجم پلاسما همراه با افت سرعت تراوش گلومرولی که منجر به افزایش بازجذب NaCL و آب از لوله نزدیک شده و کاهش مایعی که به قطعات رَقیق‌کننده پایین دست می‌رسد، اعمال می‌شود. به هر حال امروزه مشخص شده در موارد NDI ناشی از لیتیم، هیدروکلروتیازیدی‌ها (HCTZ) سبب افزایش اسمولاریته در مدولای نزدیک (پاپیلا) و تصحیح کاهش نسبی بیان آکواپورین -۲ در این نوع دیابت می‌شود. هیدروکلروتیازیدی‌ها همچنین سبب افزایش بیان ناقلین $Na^+$ در DCT و CCT نفرون‌ها می‌شوند. بنابراین در NDI حداکثر حجم ادرار رقیقی که می‌تواند تولید شود کاهش می‌یابد. محدودیت سدیم رژیم غذایی در این شرایط می‌تواند اثرات مفید تیازیدها بر حجم ادرار را تقویت کند. سطوح سرمی $Li^+$ در این بیماران باید به دقت پایش شود زیرا مدرها ممکن است کلیرانس کلیوی $Li^+$ را کاهش داده و سطح پلاسمایی $Li^+$ را تا محدوده سمی افزایش دهند (فصل ۲۹ را ببینید). پرنوشی ناشی از لیتیوم می‌تواند تا حدودی با آمیلوراید نیز برطرف شود. آمیلوراید ورود $Li^+$ به سلول‌های کانال جمع‌کننده را بیش از ورود $Na^+$ مسدود می‌کند. همان‌طوری که قبلاً اشاره شده تیازیدی‌ها در درمان سایر اشکال دیابت بی‌مزه کلیوی مؤثر می‌باشند. اما این که آیا این اثر مشابه همان مکانیسم درگیر در NDI ناشی از لیتیم باشد یا خیر، هنوز مشخص نیست.

## پاسخ مطالعه مورد

این بیمار مبتلا به دیورز بسیار وحشتناک شده است که در بیماران دریافت‌کننده دیورتیک‌های لوپ به همراه تیازیدها رخ می‌دهد. افت فشارخون سیستولیک و کاهش وزن به علت دیورز بسیار شدید و سریع در این بیماران است که این اثر منجر به آسیب کلیوی در این بیمار مبتلا به نارسایی کلیه اولیه شده است. این بیمار مشخص می‌کند که پیش از درمان فرد با دیورتیک‌های قوس هنله و تیازیدها وضعیت کلیه فرد مانیتور شود (به ویژه اگر پیش از آن بیمار به صورت اولیه مبتلا به نارسایی کلیه بوده است) این بررسی در بیماران سرپایی بهترین راه‌کار و استراتژی در آغاز درمان است.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| Acetazolamide | Generic, Diamox |
| Amiloride | Generic, Midamor, combination drugs[1] |
| Bendroflumethiazide | Naturetin, combination drugs[1] |
| Brinzolamide (for ocular conditions) | Azopt |
| Bumetanide | Generic, Bumex |
| Canagliflozin | Invokana |
| Dapagliflozin | Farxiga |
| Chlorothiazide | Generic, Diuril |
| Chlorthalidone | Generic, Hygroton, Thalitone, combination drugs[1] |
| Conivaptan | Vaprisol |
| Demeclocycline | Generic, Declomycin |
| Dichlorphenamide | Diclofenamide |
| Dorzolamide (for ocular conditions) | Generic, Trusopt |
| Eplerenone | Inspra |
| Ethacrynic acid | Edecrin |
| Furosemide | Generic, Lasix, others |
| Hydrochlorothiazide | Generic, Esidrix, Hydro-DIURIL, combination drugs[1] |
| Hydroflumethiazide | Generic, Saluron |
| Indapamide | Generic, Lozol |
| Mannitol | Generic, Osmitrol |
| Methazolamide (for ocular conditions) | Generic, Neptazane |
| Methyclothiazide | Generic, Aquatensen, Enduron |
| Metolazone | Generic, Mykrox, Zaroxolyn (Note: Bioavailability of Mykrox is greater than that of Zaroxolyn) |
| Nesiritide | Natrecor |
| Polythiazide | Renese, combination drugs[1] |
| Quinethazone | Hydromox |
| Spironolactone | Generic, Aldactone, combination drugs[1] |
| Tolvaptan | Samsca |
| Torsemide | Generic, Demadex |
| Triamterene | Dyrenium |
| Trichlormethiazide | Generic, Diurese, Naqua, others |

[1] Combination drugs: see Table 15-6.

خلاصه: داروهای دیورتیک

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **مهارکننده‌های کربنیک انهیدراز** | | | | |
| • استازولامید، سایر | مهار آنزیم‌هایی که از دهیدراتاسیون $H_2CO_3$ و هیدراسیون $CO_2$ پیشگیری می‌کنند | کاهش بازجذب $HCO_3^-$ در کلیه که باعث ایجاد دیورز خود محدود می‌شود. اسیدوز متابولیک هیپرکلرمیک که pH بدن را کاهش می‌دهد، کاهش فشار کره چشم | گلوکوما، بیماری ارتفاع (کوهنوردان) ادم همراه با آلکالوزیس | فرآورده‌های خوراکی و موضعی موجود می‌باشد. طول اثر ۱۲–۸ ساعت. سمیت: اسیدوزیس متابولیک، سنگ کلیه، هیپرآمونمیا در سیروز |
| • برینزولامید، دورزولامید: موضعی در گلوکوما | | | | |
| **مهارکننده‌های SGLT2** | | | | |
| • کاناگلیفلوزین | کوترانسپورترهای سدیم و گلوکز (SGLT2) را مهار می‌کند که سبب کاهش بازجذب $Na^+$ و گلوکز می‌شود | مهار بازجذب گلوکز غلظت گلوکز سرم را کاهش می‌دهد و بازجذب سدیم را کاهش داده سبب اثرات دیورتیکی متوسطی می‌شود | دیابت شیرین، جهت درمان هایپرگلیسمی به تأیید رسیده ولی اثر دیورتیکی آن تأیید نشده است | به صورت خوراکی: نیمه عمر ۱۰ تا ۱۲ ساعت در بیماری‌های کلیوی و کبدی توصیه نمی‌شود |
| داپاگلیفوزین مشابه کاناگلیفوزین | | | | |
| **دیورتیک‌های لوپ** | | | | |
| • فوروزماید | مهار ناقل Na/K/2Cl در بازوی صعودی قوس هنله | افزایش قابل توجه دفع NaCl و تا حدی K، آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، افزایش Ca و Mg ادراری | ادم پولمونری، ادم محیطی، هیپرتانسیون، هیپرکلسمی حاد یا هیپرکالمی، نارسایی حاد کلیوی، مسمومیت با آنیون | فرآورده‌های خوراکی و تزریقی. طول اثر: ۴-۲ ساعت. سمیت: سمیت شنوایی، هیپوولمی، از دست دادن K، هیپراوریسمی، هیپومگنزمی |
| • بومتانید، تورسمید: عوامل سولفونامیدی لوپ شبه فوروزماید | | | | |
| • اتاکرینیک اسید: سولفونامید نیست بلکه دارای اثرات لوپ و بعضی خواص اوریکوزوریک می‌باشد. | | | | |
| **تیازیدها** | | | | |
| • هیدروکلروتیازید | مهار ناقل Na/Cl در توبول پیچیده دیستال | افزایش خفیف در دفع NaCl، اتلاف K، آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، کاهش Ca ادراری | هیپرتانسیون، نارسایی قلبی خفیف، سنگ کلیه، نفروپاتی دیابتی | خوراکی: طول اثر: ۱۲-۸ ساعت. سمیت: آلکالوز متابولیک هیپوکالمیک، هیپرگلیسمی، هیپوناترمی |
| • متولازون: به علت اثرات سینرژیک به کارگیری آن همراه عوامل لوپ، مرسوم است. | | | | |
| • کلروتیازید: تنها تیازیدهای تزریقی، موجود می‌باشند (IV). | | | | |
| • کلروتالیدون: به دلیل اتصال به گلبول‌های قرمز نیمه‌عمر طولانی (۵۰ تا ۶۰ ساعت) دارد. | | | | |

خلاصه: داروهای دیورتیک (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **دیورتیک‌های نگهدارنده پتاسیم** | | | | |
| • اسپیرینولاکتون | آنتاگونیست فارماکولوژیک آلدوسترون، آنتاگونیست ضعیف گیرنده‌های آندروژن | کاهش احتباس سدیم و اتلاف پتاسیم در کلیه، اثر نتاگونیستی آن بر آلدوسترون در قلب و عروق کمتر شناخته شده می‌باشد. | آلدوسترونیسم به هر علتی، هیپوکالمی ناشی از سایر دیورتیک‌ها، پس از انفارکتوس میوکارد | شروع و خاتمه اثر آهسته. طول اثر: ۴۸-۲۴ ساعت. سمیت: هیپرکالمی، ژنیکوماستی (اسپیرینولاکتون و نه اپلرنون) تشدید اثرات با سایر داروهای نگهدارنده پتاسیم |
| • آمیلوراید | بلوک کانال‌های سدیمی اپیتلیال در توبول‌های جمع‌کننده | کاهش احتباس سدیم و اتلاف K. افزایش کلیرانس لیتیم | هیپوکالمی ناشی از سایر دیورتیک‌ها، کاهش پلی‌اوری القاء شده با لیتیم سندرم لیدل | از طریق خوراکی فعال است. طول اثر ۲۴ ساعت دارد. سمیت: اسیدوز متابولیک هیپرکالمی |
| • اپلرنون: شبیه اسپیرینولاکتون، انتخابی‌تر جهت گیرنده آلدوسترون | | | | |
| • تریامترن: مکانیسم شبیه آمیلوراید، بسیار کم قدرت‌تر، با سمیت بیشتر | | | | |
| **دیورتیک‌های اسموتیک** | | | | |
| • مانیتول | اثرات فیزیکی اسموتیک بر توزیع آب بافتی چرا که در عروق باقی می‌ماند | افزایش قابل توجه در جریان ادراری، کاهش حجم مغز، کاهش فشار داخل کره چشم، هیپوناترمی اولیه و سپس هیپرناترمی | نارسایی کلیوی ناشی از افزایش بار محلول (رابدومیولیز، کموتراپی)، افزایش فشار داخل جمجمه، گلوکوما | تجویز IV. سمیت: تهوع، استفراغ، سردرد |
| **سایر داروها** | | | | |
| • کوانیواپتان | آنتاگونیست بر سطح $V_{1a}$ و $V_2$ گیرنده‌های ADH | کاهش بازجذب آب، افزایش غلظت Na پلاسما | هیپوناترمی | تنها IV. سمیت: واکنش‌های محل انفوزیون، تشنگی، پرنوشی، هایپرناترمی |
| •تولواپتان | آنتاگونیست انتخابی بر سطح گیرنده‌های ADH, $V_2$ | کاهش بازجذب آب افزایش غلظت Na پلاسما | هیپوناترمی، SIADH | خوراکی: ۱۲ تا ۲۴ ساعت سمیت: پرادراری (تکرر ادرار)، تشنگی، هایپرناترمی |

# بخش چهارم: داروهای مؤثر بر عضله صاف

فصل

# ۱۶ هیستامین، سروتونین و آلکالوئیدهای ارگوت

## مطالعه مورد

بیمار سالم ۴۵ ساله دارای پزشکی که در طی تعطیلات در هتلی به سر می‌برد دچار علائم سرگیجه، قرمزی پوست سر و سینه و تاکی‌کاردی در حین خوردن غذا گردیده است. اندکی بعد پزشکی دیگر با علائمی شبیه افت فشارخون وضعیتی بسیار شدید مواجه می‌شود. منو غذای هتل شامل سالاد سبز، ماهی سرخ‌کرده، و کیک سیب بوده است. تشخیص احتمالی شما از این بمیاری چه بوده است؟ شما چگونه این بیمار را مدیریت می‌کنید؟

از مدت‌ها قبل معلوم شده بود که بعضی از بافت‌ها حاوی موادی هستند که در صورت رهاشدن آنها به دنبال یک محرک، اثرات فیزیولوژیکی همچون قرمزشدن پوست، درد یا خارش، و برونکواسپاسم بروز می‌کند. بعدها مشخص شد که بسیاری از این مواد همچنین در بافت عصبی موجود می‌باشند و دارای اثرات چندگانه‌ای می‌باشند. هیستامین و سروتونین (۵ ـ هیدروکسی تریپتامین، 5-HT)، آمین‌هایی هستند که از نظر بیولوژیک فعال بوده، به عنوان ناقل عصبی عمل می‌کنند و در بافت‌های غیر عصبی نیز یافت می‌شود. این آمین‌ها از طریق انواع متعددی از گیرنده‌ها، اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک پیچیده‌ای اعمال کرده و اغلب به صورت موضعی آزاد می‌شوند. هیستامین و سروتونین به همراه پپتیدهای درون‌زاد (فصل ۱۷ را ببینید)، پروستاگلاندین‌ها و لکوترین‌ها (فصل ۱۸ را ببینید) و سیتوکین‌ها (فصل ۵۵ را ببینید)، **گروه داروهای اوتاکوئیدی**[1] را تشکیل می‌دهد.

به دلیل اثرات بسیار وسیع و محیطی نامطلوب آنها نه هیستامین و نه سروتونین هیچ گونه کاربرد بالینی در درمان بیماری‌ها ندارند. به هر حال ترکیباتی که زیرواحدهای خاصی از گیرنده را فعال نموده یا به‌طور انتخابی عملکرد این آمین‌ها را آنتاگونیزه نموده اثرات بالینی خاصی دارند. بنابراین این فصل بر فارماکولوژی پایه این آمین‌های آگونیست و فارماکولوژی بالینی داروهای آگونیست و آنتاگونیست انتخابی‌تر تأکید می‌کند. آلکالوئیدهای ارگوت (ترکیباتی که آگونیست نسبی گیرنده سروتونین و چند گیرنده دیگر هستند) در انتهای فصل شرح داده شده‌اند.

1- Autacoid

## ■ هیستامین

هیستامین در سال ۱۹۰۷ ساخته شد و پس از آن از بافت‌های پستانداران نیز جدا گردید. فرضیات اولیه مبنی بر نقش‌های فیزیولوژیک احتمالی هیستامین بافتی بر پایه تشابهات بین اثرات تجویز داخل وریدی هیستامین و علائم شوک آنافیلاکسی و آسیب بافتی شکل گرفت. تفاوت قابل توجهی بیَن گونه‌ها مشاهده می‌شود، به عنوان مثال هیستامین در انسان در واکنش‌های آلرژیک فوری (مانند کهیر) و التهابی یک واسطه مهم محسوب می‌شود در حالی که در آنافیلاکسی نقش حد واسطی دارد. هیستامین نقش مهمی در ترشح اسید معده ایفا کرده (فصل ۶۲ را ببینید) و به عنوان یک ناقل و تنظیم‌کننده عصبی (فصول ۶ و ۲۱ را ببینید) نیز عمل می‌کند. شواهد جدیدتر حاکی از آنند که هیستامین در پاسخ‌های ایمونولوژیک و کموتاکسی گلبول‌های سفید خون نیز اهمیت دارد.

# فارماکولوژی پایه هیستامین

## شیمی و فارماکوکینتیک

هیستامین در گیاهان و بافت‌های حیوانی وجود داشته و نیز جزئی از بعضی زهرها و ترشحات نیش حشرات محسوب می‌شود.

هیستامین از طریق دکربوکسیلاسیون اسید آمینه L-هیستیدین ساخته می‌شود. این واکنش در بافت‌های پستانداران توسط آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز کاتالیز می‌گردد. هیستامین پس از ساخت ذخیره شده و یا به سرعت غیرفعال می‌گردد. مقدار بسیار اندکی از هیستامین به صورت دست نخورده دفع می‌شود و بخش اعظم آن به N- متیل هیستامین، متیل ایمیدازول استیک اسید[1] و ایمیدازول استیک اسید[2] (IAA) تبدیل می‌گردد. بعضی از نئوپلاسم‌ها (ماستوسیتوز سیستمیک، کهیر رنگی، کارسینوئید معدی و گاهی لوکمی میلوژن) با افزایش تعداد ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها و افزایش دفع هیستامین و متابولیت‌های آن همراهند.

$$\text{HN–N imidazole ring}-CH_2-CH_2-NH_2$$

Histamine

بخش عمده هیستامین بافتی به صورت متصل شده در گرانول‌ها (وزیکول‌های) ماست‌سل‌ها یا بازوفیل‌ها پنهان شده است، به طوری که محتوای هیستامین بسیاری از بافت‌ها با تعداد ماست‌سل‌های آن ارتباط مستقیم دارد. فرم متصل هیستامین از نظر بیولوژیک غیرفعال است، اما بسیاری از محرک‌ها (که در ادامه ذکر شده‌اند) می‌توانند سبب آزادشدن هیستامین از ماست‌سل شده و بدین ترتیب به این آمین آزاد اجازه دهند، اثرات خود را بر بافت‌های اطراف اعمال کند. ماست‌سل‌ها به خصوص در محل‌هایی که مستعد آسیب بافتی هستند (بینی، دهان و پاها، سطوح داخلی بدن، و عروق خونی به خصوص در نقاط فشار و انشعابات) فراوان هستند.

هیستامین با منشأ غیر ماست سل، در چندین بافت یافت می‌شود از جمله مغز که در آن جا به عنوان یک ناقل عصبی عمل می‌کند. هیستامین به عنوان یک ناقل عصبی درونزاد در بسیاری از عملکردهای مغزی نقش دارد از جمله کنترل عصبی - هورمونی، تنظیم قلبی - عروقی، تنظیم دما و وزن بدن، خواب و هوشیاری (فصول ۲۱ و ۳۷ را ببینید).

دومین محل مهم غیر عصبی ذخیره و آزادشدن هیستامین، سلول‌های شبه انتروکرومافین[3] (ECL) فوندوس معده است. سلول‌های ECL، هیستامین آزاد می‌کنند و هیستامین به عنوان یکی از محرک‌های اصلی ترشح اسید معده، سلول‌های پاریتال مخاطی مترشحه اسید را فعال می‌سازد (فصل ۶۲ را ببینید).

## ذخیره و آزادسازی هیستامین

ذخایر هیستامین ماست سل‌ها می‌توانند با مکانیسم‌های متعددی آزاد شوند.

### A. آزادسازی ایمونولوژیک

فرآیندهای ایمونولوژیک مسئول مهم‌ترین مکانیسم پاتوفیزیولوژیک آزادشدن هیستامین از ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌باشند. این سلول‌ها، اگر توسط آنتی‌بادی‌های IgE متصل به غشای سطحی حساس شوند، در صورت مواجهه با آنتی‌ژن مناسب، به طور انفجاری، دگرانوله می‌شوند (شکل ۵-۵۵، فاز اجرایی را نیز ببینید). این نوع آزادسازی به انرژی و کلسیم نیاز دارد. دگرانولاسیون منجر به آزادشدن ناگهانی هیستامین، آدنوزین تری‌فسفات (ATP) و دیگر واسطه‌های ذخیره شده در گرانول‌ها می‌گردد. هیستامینی که از این طریق آزاد می‌شود، واسطه واکنش‌های آلرژیک فوری (نوع I) می‌باشد. مواد آزاد شده در واکنش‌های ایمنی با میانجیگری IgG یا IgM که آبشار

1- Methylimidazoleacetic acid
2- Imidazoleacetic acid (IAA)
3- Enterochromaffin-like

کمپلمان را فعال می‌کنند، سبب آزادشدن هیستامین از ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها می‌شوند.

به نظر می‌رسد هیستامین، با یک مکانیسم کنترلی فیدبک منفی به واسطه گیرنده‌های $H_2$، رهاشدن خود و دیگر واسطه‌های موجود در ماست‌سل‌های حساس شده در بعضی بافت‌ها را تنظیم نماید. در انسان، ماست‌سل‌های پوست و بازوفیل‌ها برخلاف ماست‌سل‌های ریه این مکانیسم فیدبک منفی را از خود نشان می‌دهند. بنابراین، هیستامین ممکن است شدت واکنش آلرژیک در پوست و خون را محدود سازد.

هیستامین درونزاد در پاسخ‌های التهابی و ایمنی متفاوت، دارای نقش تنظیم‌کننده می‌باشد. به دنبال آسیب بافتی، هیستامین آزاد شده سبب اتساع عروقی موضعی و نشت پلاسمای حاوی واسطه‌های التهاب حاد (کمپلمان، پروتئین واکنشگر C) و آنتی‌بادی‌ها می‌شود. هیستامین نقش فعالی در جذب کموتاکتیک سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها) دارد. هیستامین از آزادشدن محتوای لیزوزومی و چندین عملکرد لنفوسیت‌های T و B ممانعت می‌کند. اکثر این آثار از طریق گیرنده‌های $H_2$ و $H_4$ اعمال می‌شود. آزادشدن پپتیدها از اعصاب در پاسخ به التهاب نیز احتمالاً از طریق هیستامین تنظیم می‌شود که این مورد به واسطه گیرنده‌های $H_3$ پیش سیناپسی انجام می‌شود.

**B. آزادسازی شیمیایی و مکانیکی**

بعضی از آمین‌ها از جمله داروهایی چون مورفین و توبرکورارین می‌توانند هیستامین را از شکل متصل شده خود در سلول‌ها جدا کنند. این روش به انرژی نیاز ندارد و با آسیب ماست‌سل و دگرانولاسیون همراه نیست. دفع گرانول‌ها از ماست‌سل‌ها نیز سبب آزادسازی هیستامین می‌شود. زیرا یون‌های سدیم در مایع خارج سلولی به سرعت این آمین را از مجموعه مذکور جدا می‌کنند. آسیب شیمیایی و مکانیکی ماست‌سل سبب دگرانولاسیون و آزادشدن هیستامین می‌گردد. **ترکیب ۴۸/۸۰**[1]، یک داروی تحقیقاتی است که به طور انتخابی هیستامین را از ماست‌سل‌های بافتی آزاد می‌کند این دارو اثر خود را از طریق یک فرآیند دگرانولاسیون اگزوسیتوزی که نیازمند انرژی و کلسیم است، اعمال می‌نماید.

## فارماکودینامیک

**A. مکانیسم عمل**

هیستامین، اثرات بیولوژیک خود را به واسطه ترکیب با گیرنده‌های سلولی ویژه واقع بر سطح غشأ اعمال می‌کند. ۴ گیرنده هیستامینی متفاوت که تاکنون شناسایی شده‌اند $H_1$-$H_4$ نام گرفته‌اند. شرح این گیرنده‌ها در جدول ۱-۱۶ آمده است. برخلاف دیگر گیرنده‌های ناقل آمینی که پیش از این مورد بحث قرار گرفتند، در این انواع عمده هیچ، زیر گروهی وجود ندارد. اگر چه واریانت‌های اتصالی[2] متفاوتی از چندین نوع گیرنده یافت شده است.

هر ۴ نوع گیرنده متعلق به ابر خانواده بزرگ گیرنده‌هایی می‌باشند که دارای ۷ منطقه عبور کننده از غشاء و با پروتئین‌های G جفت می‌شوند (GPCR). ساختار گیرنده‌های $H_1$ و $H_2$ به طور قابل توجهی با یکدیگر متفاوت بوده و به نظر می‌رسد (به ترتیب) با گیرنده‌های موسکارینی و $5\text{-}HT_1$ ارتباط نزدیکتری داشته باشند. گیرنده $H_4$، ۴۰٪ با گیرنده $H_3$ شباهت دارد اما به نظر نمی‌رسد با گیرنده هیستامینی دیگری ارتباط نزدیک داشته باشد. نشان داده شده است که هر ۴ گیرنده هیستامینی در بعضی دستگاه‌ها فعالیت ذاتی دارند. بنابراین برخی از آنتی‌هیستامین‌هایی که قبلاً آنتاگونیست‌های فارماکولوژیک سنتی محسوب می‌شدند، اکنون باید احتمالاً آگونیست‌های معکوس در نظر گرفته شوند (فصول ۱ و ۲ را ببینید). در حقیقت، عملکرد بسیاری از مسدودکننده‌های $H_1$ نسل اول و دوم، احتمالاً آگونیست‌های معکوس هستند. به علاوه، یک مولکول می‌تواند در سطح یک گیرنده هیستامینی آگونیست بوده و در سطح دیگری آنتاگونیست باشد. به عنوان مثال، کلوبنپروبیت[3]، در سطح گیرنده‌های $H_2$ آگونیست و در سطح گیرنده‌های $H_3$ آنتاگونیست یا آگونیست معکوس است (جدول ۱-۱۶).

در مغز گیرنده‌های $H_1$ و $H_2$ در غشاهای پس سیناپسی واقعند در حالی که گیرنده‌های $H_3$ غالباً پیش سیناپسی هستند. فعال‌شدن گیرنده‌های $H_1$ که در اندوتلیوم، سلول‌های عضله صاف و انتهاهای عصبی حضور دارند، معمولاً سبب افزایش هیدرولیز فسفواینوزیتول و افزایش اینوزیتول تری‌فسفات ($TP_3$) و نیز کلسیم داخل سلولی می‌شود. فعال‌شدن گیرنده‌های $H_2$ موجود در مخاط معدی، سلول‌های عضلانی قلب و بعضی سلول‌های ایمنی از طریق Gs، آدنوزین مونوفسفات حلقوی (cAMP) را در داخل سلول افزایش می‌دهد. مانند گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک، گیرنده‌های $H_2$ تحت شرایط خاص می‌توانند با Gq جفت شده و آبشار $IP_3$-DAG (اینوزیتول ۱ و ۴ و ۵ تری‌فسفات - دی آسیل گلیسرول) را فعال می‌کنند. فعال‌شدن گیرنده‌های $H_3$

1- Compound 48/80
2- Splice variants
3- Clobenprobit

**جدول ۱-۱۶ انواع گیرنده‌های هیستامینی**

| نوع گیرنده | توزیع | مکانیسم پس‌گیرنده‌ای | آگونیست‌های نسبتاً انتخابی | آنتاگونیست‌های یا آگونیست‌های معکوس نسبتاً انتخابی |
|---|---|---|---|---|
| $H_1$ | عضله صاف، اندوتلیوم، مغز | $G_q$، ↑ $IP_3$، DAG | هیستاپرودیفن | مپیرآمین*، تری‌پرولیدین، ستیریزین |
| $H_2$ | مخاط معدی، عضله قلب، ماست سل‌ها، مغز | $G_s$، ↑ cAMP | آمتامین | سایمتیدین*، رانی‌تیدین*، تیوتیدین |
| $H_3$ | اتورسپتورها و هترورسپتورهای پیش‌سیناپسی: مغز، شبکه میانتریک، پروپیت* دیگر نورون‌ها | $G_i$، ↓ cAMP | R-α- متیل هیستامین، ایمتیت، ایمپیپ | تیوپرامید*، یدوفن پروپیت، کلوبن تیپرولیسنت* |
| $H_4$ | ائوزینوفیل‌ها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های CD4T | $G_i$، ↓ cAMP | کلوبن پروپیت، ایمتیت، کلوزاپین | تیوپرامید* |

cAMP= آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ DAG= دی‌آسیل گلیسرول؛ $IP_3$= اینوزیتول تری‌فسفات.

* آنتاگونیست معکوس

آزادشدن ناقل از نورون‌های هیستامینرژیک و دیگر نورون‌ها کاهش می‌دهد که این اثر خود را احتمالاً با کاهش ورود کلسیم از کانال‌های کلسیمی نوع N در انتهاهای عصبی اعمال می‌کند. گیرنده‌های $H_4$، عمدتاً بر سطح لکوسیت‌های مغز استخوان و در گردش خون یافت می‌شوند. به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها اثرات کموتاکتیک بسیار مهمی بر ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها داشته باشند. به نظر می‌رسد که گیرنده‌های $H_4$ با این اثر می‌توانند نقش مهمی در التهاب و آلرژی ایفا نمایند. همچنین گیرنده‌های $H_4$ می‌توانند تولید این انواع سلولی را تنظیم کرده و تا حدودی واسطه اثرات شناخته شده هیستامین بر تولید سیتوکین باشند.

### B. اثرات هیستامین بر بافت‌ها و اعضا

هیستامین اثرات قدرتمندی بر عضله صاف و قلبی، بعضی سلول‌های اندوتلیومی و عصبی، سلول‌های ترشحی معده و سلول‌های التهابی اعمال می‌کند. با این وجود، حساسیت به هیستامین تنوع گسترده‌ای بین گونه‌ها دارد. خوکچه‌های هندی کاملاً حساسند در حالی که حساسیت انسان، سگ و گربه تا حدودی کمتر، و موش خانگی و صحرایی بسیار کمتر است.

۱. دستگاه عصبی. هیستامین، محرک قوی انتهای اعصاب حسی به خصوص اعصاب مربوط به درد و خارش است. این اثر مربوط به گیرنده $H_1$ بوده و جزء مهمی از پاسخ کهیری و واکنش به گزش حشرات و گیاه گزنه محسوب می‌شود. بعضی شواهد اظهار می‌دارند که غلظت‌های بالای موضعی هیستامین می‌تواند انتهای عصبی آوران (آکسونی) را نیز دپلاریزه کند (به پاسخ سه‌گانه، آیتم شماره ۸ مراجعه کنید). در موش و احتمالاً انسان، نورون‌های تنفسی که پیام دم و بازدم را منتقل می‌کنند، توسط گیرنده‌های $H_1$ تنظیم می‌شوند. گیرنده‌های $H_1$ و $H_3$ نقش مهمی در اشتها و سیری ایفا می‌کنند. داروهای آنتی‌سایکوتیکی که این گیرنده‌ها را مسدود می‌کنند به طور معنی‌داری سبب افزایش وزن می‌شوند (فصل ۲۹ را ببینید). این گیرنده‌ها همچنین ممکن است در درد دخالت داشته باشند. گیرنده‌های $H_3$ پیش سیناپسی نقش‌های مهمی در تنظیم رهاسازی ناقل در سیستم عصبی ایفا می‌کنند. آگونیست‌های $H_3$، رهاسازی استیل کولین، آمین و ناقل‌های پپتیدی را در نواحی متفاوت مغز و در اعصاب محیطی کاهش می‌دهند. یک آگونیست معکوس گیرنده $H_3$ به نام پیتولیسانت (BF2649) که به نظر می‌رسد سبب کاهش خواب‌آلودگی در بیماران مبتلا به نارکولپسی می‌شود. در حال بررسی است.

۲. دستگاه قلبی ـ عروقی. در انسان، تزریق یا انفوزیون هیستامین سبب کاهش فشارخون سیستولی و دیاستولی و افزایش ضربان قلب می‌شود. تغییرات فشارخون به واسطه اثر مستقیم گشادکنندگی هیستامین بر آرتریول‌ها و اسفنگترهای پیش مویرگی است و افزایش ضربان قلب نیز به واسطه اعمال تحریک‌کنندگی هیستامین بر قلب و تاکی‌کاردی رفلکسی. گرگرفتگی (احساس گرما) و سردرد نیز ممکن است به علت اتساع عروقی ناشی از تجویز هیستامین رخ دهند. اتساع عروقی ناشی از مقادیر کم هیستامین از

طریق فعال‌شدن گیرنده $H_1$ صورت می‌گیرد و واسطه عمده آن آزادشدن اکسید نیتریک از اندوتلیوم می‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید). کاهش فشارخون معمولاً با یک تاکی‌کاردی رفلکسی همراه است. مقادیر بالاتر هیستامین فرآیند وابسته به cAMP اتساع عروقی و تحریک مستقیم قلبی که به واسطه گیرنده $H_2$ صورت می‌گیرد را فعال می‌کند. در انسان، اثرات قلبی ـ عروقی مقادیر کم هیستامین معمولاً با آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$ به تنهایی، قابل مهارشدن می‌باشد. ادم ناشی از هیستامین از اثر این آمین بر گیرنده‌های $H_1$ در عروق گردش خون کوچک به خصوص عروق پس مویرگی ناشی می‌شود. این اثر با جداشدن سلول‌های اندوتلیال همراه است که اجازه ورود مایع ترانسودا و مولکول‌هایی تا حد پروتئین‌های کوچک را به بافت دور عروقی می‌دهد. این اثر مسئول ایجاد کهیر است. کهیر نشانه آزادشدن هیستامین در پوست می‌باشد. مطالعات انجام شده بر سلول‌های اندوتلیال اظهار می‌کنند که اکتین و میوزین در این سلول‌ها سبب منقبض و منجر به جداشدن سلول‌های اندوتلیال و افزایش نفوذپذیری می‌شوند.

اثرات مستقیم هیستامین بر قلب هم افزایش قدرت انقباضی است و هم افزایش سرعت ضربان‌سازی آن. این آثار عمدتاً توسط گیرنده‌های $H_2$ اعمال می‌شود. هیستامین در عضلهٔ دهلیزی انسان نیز می‌تواند قدرت انقباض را کاهش دهد که این اثر به واسطه گیرنده‌های $H_1$ صورت می‌گیرد. اهمیت فیزیولوژیک این اعمال قلبی هیستامین روشن نیست. بعضی از علائم و نشانه‌های قلبی عروقی آنافیلاکسی، ناشی از هیستامین آزاد شده می‌باشد گرچه چندین واسطه دیگر نیز دخیل هستند که به نظر می‌رسد در انسان مهم‌تر از هیستامین باشند.

۳. عضله صاف برونشیولی. هیستامین هم در انسان و هم در خوکچه هندی به واسطه گیرنده‌های $H_1$ سبب تنگی برونش‌ها می‌گردد. این اثر در خوکچه هندی علت مرگ ناشی از مسمومیت با هیستامین است ولی در انسان‌های واجد راههای هوایی سالم، تنگی برونش‌ها به دنبال مقادیر کم هیستامین بارز نمی‌باشد. با این وجود، مبتلایان به آسم به هیستامین بسیار حساسند. تنگی برونشی القا شده در این بیماران احتمالاً نمایانگر یک پاسخ عصبی تشدید شده است. زیرا این بیماران به بسیاری از محرک‌های دیگر نیز پاسخی شدید می‌دهند و پاسخ آن‌ها به هیستامین می‌تواند علاوه بر آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$، توسط داروهای مسدودکننده سیستم خودکار نیز همچون داروهای مسدودکننده عقده، مسدود شود (فصل ۲۰ را ببینید). گرچه تست تحریکی با متاکولین بیشترین کاربرد را دارد اما تست‌هایی که از مقادیر کم هیستامین استنشاقی نیز استفاده می‌کنند، در تشخیص فعالیت شدید برونش‌ها در بیماران مشکوک به آسم یا فیبروز کیستیک مفید می‌باشند. این بیماران ممکن است در مقایسه با افراد سالم ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر به هیستامین (و متاکولین) حساس‌تر باشند. جالب اینجاست که در گونه‌های اندکی (مانند خرگوش) پاسخ به صورت متسع‌شدن برونش‌ها[1] در برابر هیستامین تظاهر می‌یابد که نمایانگر غالب‌بودن گیرنده $H_2$ در راههای هوایی آن‌هاست.

۴. عضله صاف دستگاه گوارش. هیستامین سبب انقباض عضله صاف روده‌ای شده و انقباض، ناشی از هیستامین بر روی ایلئوم خوکچه هندی، روشی استاندارد جهت ارزیابی بیولوژیک این آمین است. روده انسان به اندازه خوکچه هندی حساس نیست اما مقادیر بالای هیستامین ممکن است سبب اسهال شود که بخشی از اسهال ایجاد شده ناشی از این اثر می‌باشد. این عمل هیستامین به واسطه گیرنده‌های $H_1$ صورت می‌گیرد.

۵. عضله صاف دیگر اعضا. در انسان، هیستامین عموماً اثرات ناچیزی بر عضله صاف چشم و دستگاه ادراری ـ تناسلی دارد. با این وجود، زنان حامله‌ای که از واکنش‌های آنافیلاکتیک رنج می‌برند ممکن است در نتیجه انقباضات ناشی از هیستامین، جنین خود را سقط کنند. در بعضی گونه‌ها، حساسیت رحم جهت ارزیابی بیولوژیک هیستامین کافی می‌باشد.

۶. بافت ترشحی. هیستامین مدت بسیار طولانی است که به عنوان محرک قدرتمند ترشح اسید معدی و به میزان کم‌تر، تولید پپسین و فاکتور داخلی معده شناخته می‌شود. این اثر از فعال‌شدن گیرنده‌های $H_2$ سلول‌های پاریتال معدی ناشی می‌شود و با افزایش فعالیت آدنیلیل سیکلاز، غلظت cAMP و کلسیم داخل سلولی همراه است. دیگر محرک‌های ترشح اسید معده مانند استیل کولین و گاسترین، cAMP را افزایش نمی‌دهند. گرچه حداکثر اثر آن‌ها بر برون‌ده اسیدی معده می‌تواند توسط آنتاگونیست‌های گیرنده $H_2$ کاهش یابد، اما از بین نمی‌رود. این اعمال به تفصیل در فصل ۶۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند. هیستامین، ترشح در روده کوچک و بزرگ را نیز تحریک می‌کند. بالعکس آگونیست‌های هیستامین

1- Bronchodilation

انتخابی گیرنده‌های $H_3$، ترشح اسید تحریک شده توسط غذا یا پنتاگاسترین را در چندین گونه مهار می‌کنند.
هیستامین در غلظت‌های معمولی اثرات بسیار کمتری بر فعالیت دیگر بافت‌های غده‌ای دارد. غلظت‌های بسیار بالای آن می‌تواند سبب تخلیه مدولای آدرنال شود.

۷. اثرات متابولیک. مطالعات اخیر بر روی موش‌های فاقد گیرنده $H_3$ نشان می‌دهند، که نبود این گیرنده در حیوانات سبب افزایش دریافت غذا، کاهش مصرف انرژی و چاقی می‌شود. هم چنین در این حیوانات مقاومت به انسولین و افزایش سطوح خونی لپتین و انسولین مشاهده می‌گردد. هنوز مشخص نشده است که آیا گیرنده $H_3$ نقش مشابهی در انسان ایفا می‌کند، اما تحقیقات فزاینده‌ای جهت مشخص شدن مفید بودن آگونیست‌های $H_3$ برای درمان چاقی، در حال انجام است.

۸. پاسخ سه گانه[1]. تزریق داخل جلدی هیستامین سبب ایجاد یک لکه قرمز مشخص، ادم و برافروختگی می‌شود که اولین بار چندین سال پیش توصیف گردید. این اثر ۳ نوع سلول مجزا را در بر می‌گیرد. عضله صاف در گردش خون کوچک، اندوتلیوم مویرگ یا ونول و انتهای اعصاب حسی. در محل تزریق به علت اتساع عروق کوچک، قرمزی ایجاد می‌شود که به سرعت به یک کهیر ادماتو در محل تزریق و یک هاله قرمز نامنظم در اطراف آن تبدیل می‌گردد. گفته می‌شود که کهیر، توسط یک رفلکس آکسونی به وجود می‌آید. احساس خارش ممکن است این اثرات را همراهی کند.
اثرات موضعی مشابهی ممکن است با تزریق داخل جلدی رهاکننده‌های هیستامین (ترکیب ۴۸/۸۰، مورفین و غیره) یا با استعمال آنتی‌ژن‌های مناسب بر پوست انسان حساس شده ایجاد شود. گرچه اکثر این آثار موضعی می‌توانند با تجویز قبلی یک داروی مسدودکننده $H_1$ مسدود شوند، ولی گیرنده‌های $H_2$ و $H_3$ نیز ممکن است در آن‌ها دخیل باشد.

۹. سایر اثراتی که ممکن است به واسطه گیرنده‌های هیستامین اعمال شوند. هیستامین علاوه بر تحریک موضعی انتهای اعصاب درد محیطی از طریق گیرنده‌های $H_3$ و $H_1$ می‌تواند در درک درد توسط سیستم عصبی مرکزی نیز ایفای نقش کند. نشان داده شده است که **بوریمامید**[2] یکی از اولین نامزدهای عمل مسدودکنندگی $H_2$ و آنالوگ‌های جدیدتر آن که فاقد تأثیر بر گیرنده‌های $H_1$، $H_2$ یا $H_3$ هستند، با تجویز به داخل سیستم عصبی مرکزی عمل ضد درد قابل توجهی در جوندگان دارند. گفته می‌شود اثر ضددرد حاصل با اوپیوئیدها قابل مقایسه است اما تحمل، سرکوب تنفسی و یبوست با مصرف آن‌ها گزارش نشده است.

### دیگر آگونیست‌های هیستامین

جانشینی‌های کوچک در حلقه ایمیدازول هیستامین، انتخابی‌بودن این ترکیبات برای انواع گیرنده‌های هیستامینی را به طور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌دهد. بعضی از آن‌ها در جدول ۱-۱۶ آورده شده‌اند.

## فارماکولوژی بالینی هیستامین

### کاربردهای بالینی

در آزمون‌های عملکرد ریوی، آئروسل‌های هیستامین به عنوان یک تست تحریک‌کننده جهت **فعالیت بیش از حد برونش‌ها** استفاده می‌شود. هیستامین در حال حاضر هیچ استفاده بالینی دیگری ندارد.

### سمیت و موارد منع مصرف

عوارض جانبی آزادشدن هیستامین مانند عوارضی که به دنبال تجویز هیستامین ایجاد می‌شوند، وابسته به مقدار بوده و عبارتند از: گرگرفتگی، افت فشارخون، تاکی‌کاردی، سردرد، کهیر، تنگی برونش‌ها و ناراحتی گوارشی. این آثار با خوردن ماهی فاسد شده (مسمومیت با ماهی‌های Scombroid) نیز مشاهده شده و شواهدی وجود دارد که هیستامین ناشی از عمل باکتری‌ها در گوشت ماهی عامل عمده این پدیده است.

هیستامین نباید در مبتلایان به آسم (مگر به عنوان بخشی از آزمون عملکرد ریوی که به دقت کنترل می‌شود) یا زخم فعال یا خونریزی گوارشی تجویز گردد.

## آنتاگونیست‌های هیستامین

اثرات هیستامین آزاد شده در بدن می‌تواند به طرق متعددی کاهش داده شود. **آنتاگونیست‌های فیزیولوژیک** به خصوص اپی‌نفرین اعمال متضادی بر عضله صاف دارند اما بر گیرنده‌های متفاوتی عمل می‌کنند. این مسئله از نظر بالینی با اهمیت است زیرا تزریق اپی‌نفرین می‌تواند در **آنافیلاکسی** سیستمیک و دیگر شرایطی که با آزادشدن مقادیر زیاد هیستامین (و دیگر واسطه‌های بسیار مهم) همراهند، جان بیمار را نجات دهد.

1- Triple response
2- Burimamide

**مهارکننده‌های آزادشدن هیستامین**، دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها (که حاصل برهمکنش آنتی‌ژن ـ IgE و تحریک ایمونولوژیک آنها است) را کاهش می‌دهند. کرومولین[۱] و ندوکرومیل[۲] به نظر می‌رسد، چنین اثری داشته باشند (فصل ۲۰ را ببینید) و در درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرند گرچه مکانیسم مولکولی زمینه‌ای این اعمال در حال حاضر به طور کامل شناخته نشده است. آگونیست‌های گیرنده $\beta_2$ آدرنرژیک نیز به نظر می‌رسد قادر به کاهش آزادسازی هیستامین باشند.

**آنتاگونیست‌های گیرنده** هیستامین، سومین راهکار کاهش پاسخ‌های مربوط به هیستامین هستند. بیش از ۶۰ سال است که ترکیباتی که به صورت رقابتی بسیاری از اعمال هیستامین بر عضله صاف را آنتاگونیزه می‌کنند در دسترس قرار دارند. با این وجود، تا قبل از سال ۱۹۷۲ که بوریماید (آنتاگونیست گیرنده‌های $H_2$) معرفی شد، مهار اثر تحریکی هیستامین در ترشح اسید معده، ممکن نبود. ایجاد آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های $H_2$ منجر به درمان مؤثرتر بیماری زخم پپتیک شده است (فصل ۶۲ را نیز ببینید). آنتاگونیست‌های انتخابی $H_3$ و $H_4$ هنوز جهت استفاده بالینی در دسترس نیستند. با این وجود، آنتاگونیست‌های قوی و انتخابی گیرنده‌های $H_3$ (تیوپرامید[۳] و کلوبن‌پروپیت[۴]) ساخته شده‌اند.

## ■ آنتاگونیست‌های گیرنده هیستامین

## آنتاگونیست‌های گیرندهٔ $H_1$

ترکیباتی که به صورت رقابتی هیستامین را در سطح گیرنده‌های $H_1$ مسدود می‌کنند و یا به صورت آگونیست‌های معکوس بر سطح این گیرنده‌های تأثیر می‌گذارند و در ادامه متن به عنوان آنتاگونیست معرفی می‌شوند سال‌هاست در درمان آلرژی استفاده می‌شود و بسیاری از آنتاگونیست‌های $H_1$ در حال حاضر در بازار ایالات متحده موجودند. بسیاری از آنها هم به تنهایی و هم در ترکیباتی چون قرص‌های سرماخوردگی و داروهای خواب‌آور (فصل ۶۳) به صورت بدون نسخه در دسترسند.

## فارماکولوژی پایه آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$

### شیمی و فارماکوکینتیک

آنتاگونیست‌های $H_1$ به داروهای نسل اول و دوم تقسیم می‌شوند. این گروه‌ها با خواب‌آوری نسبتاً قوی اکثر داروهای نسل اول از هم تشخیص داده می‌شوند. همچنین داروهای نسل اول بیشتر احتمال دارد گیرنده‌های سیستم خودکار را نیز مسدود کنند. نسل دوم مسدودکننده‌های $H_1$ خواب‌آوری کمتری دارند، این امر تا حدوی به علت توزیع ناکامل آن‌ها در سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. تمام آنتاگونیست‌های $H_1$، آمین‌های پایداری هستند که ساختار کلی آنها در شکل ۱-۱۶ نشان داده شده است. دوز بعضی از این دارو در جدول ۲-۱۶ آمده است.

این داروها با تجویز خوراکی، به سرعت جذب شده و حداکثر غلظت خونی آن‌ها طی ۲-۱ ساعت ایجاد می‌شود. این داروها به طور گسترده در بدن توزیع شده و داروهای نسل اول به راحتی وارد سیستم عصبی مرکزی می‌شوند. بعضی از آنها به طور وسیع متابولیزه می‌شوند که این متابولیسم عمدتاً از طریق سیستم‌های میکروزومی کبد انجام می‌گیرد. چندین مورد از داروهای نسل دوم توسط سیستم CYP3A4 متابولیزه شده و بنابراین با مهار آنزیم P450 توسط سایر داروها، (مانند کتوکونازول) تداخلات مهمی ایجاد می‌کنند. طول عمر مؤثر اکثر این داروها به دنبال مصرف تک دوز، ۶-۴ ساعت است اما مکلیزین[۵] و چند داروی نسل دوم طولانی اثر بوده و مدت اثر آن‌ها ۲۴-۱۲ ساعت است. محلولیت در چربی داروهای جدیدتر به طور قابل ملاحظه‌ای کمتر از داروهای نسل اول بوده و سوبسترای ناقل گلیکوپروتئینی P در سد خونی مغزی هستند در نتیجه به دشواری وارد سیستم عصبی مرکزی شده و یا اصلاً وارد نمی‌شوند. بسیاری از آنتاگونیست‌های $H_1$ دارای متابولیت‌های فعال هستند. متابولیت‌های فعال هیدروکسی‌زین[۶]، ترفنادین[۷] و لوراتادین[۸] به عنوان دارو موجودند (به ترتیب ستریزین[۹]، فکسوفنادین[۱۰] و دزلوراتادین[۱۱]).

### فارماکودینامیک

هم آنتاگونیست‌های خنثی $H_1$ و هم آگونیست‌های معکوس $H_1$، هر دو قادر هستند طی اتصال رقابتی برگشت‌پذیر با گیرنده $H_1$، فعالیت آن را مهار کرده یا کاهش دهند. مشخص شده است که بسیاری از کهِ آنها آگونیست‌های معکوس هستند و وجود چنین مکانیسم عملی برای این عوامل، محتمل می‌باشد. قدرت این داروها در سطح گیرنده‌های $H_2$ قابل چشم‌پوشی و در سطح گیرنده‌های $H_3$ اندک است. به عنوان مثال، انقباض ناشی از

1- Cromolyn
2- Nedocromil
3- Thioperamide
4- Clobenpropit
5- Meclizine
6- Hydroxyzine
7- Terfenadine
8- Loratadine
9- Cetrizine
10- Fexofenadine
11- Desloratadine

**شکل ۱-۱۶.** ساختار عمومی داروهای آنتاگونیست $H_1$ و نمونه‌هایی از زیر گروه‌های عمده. زیرگروه‌های شیمیایی با سایه مشخص شده‌اند.

هیستامین در عضلات صاف برنشیولی یا گوارشی می‌تواند با این داروها به طور کامل مهار شود اما اثرات آن بر ترشح اسید معده و قلب، غیرقابل تغییرند.

نسل اول آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$ اعمال بسیاری دارند که به انسداد اعمال هیستامین مربوط نیستند. بسیاری از این اعمال احتمالاً از تشابه ساختار عمومی (شکل ۱-۱۶) این داروها با ساختار داروهایی که در سطح گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی، گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک، سروتونین و جایگاه‌های اثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی عمل می‌کنند، ناشی می‌شود. بعضی از این اثرات، فاقد ارزش درمانی بوده و بعضی نامطلوبند.

۱. خواب‌آوری ــ اثر شایع نسل اول آنتاگونیست‌های $H_1$ خواب‌آوری است اما شدت این اثر در زیر گروه‌های شیمیایی (جدول ۲-۱۶) و نیز بیماران مختلف متفاوت است. این اثر در بعضی داروها به اندازه کافی غالب است که آنها را به عنوان یک داروی "خواب‌آور کمکی" (فصل ۶۳ را ببینید) سودمند استفاده می‌کنند و جهت استفاده در روز نامناسب می‌باشند. این اثر شبیه اثرات بعضی از داروهای ضدموسکارینی بوده و بسیار متفاوت از اثر خواب‌آوری مهار نشدهٔ داروهای آرام‌بخش خواب‌آور می‌باشد. در دوز معمولی، گاهی کودکان (و به ندرت بزرگسالان) به جای خواب‌آلودگی، علائم تحریک را نشان می‌دهند. در سطوح بسیار بالای سمی، تحریک قابل توجه، آشفتگی و حتی تشنج ممکن است قبل از کما ایجاد شوند. نسل دوم آنتاگونیست‌های $H_1$ فاقد اثر خواب‌آوری یا محرک بوده و یا اثر اندکی دارند. همچنین این داروها (یا متابولیت‌های فعال آن‌ها) در مقایسه با آنتی‌هیستامین‌های نسل اول اثرات بسیار کمتری بر سیستم خودکار اعمال می‌کنند.

۲. اثرات ضد تهوع و ضد استفراغ ــ چندین آنتاگونیست $H_1$ نسل اول، اثر قابل توجهی در پیشگیری از بیماری مسافرت دارند (جدول ۲-۱۶). این داروها اثر کمتری بر یک حمله بیماری مسافرت که شروع شده است، دارد. بعضی از آنتاگونیست‌های $H_1$ مانند **دوکسی‌لامین**[1] **(در بندکتین) (Bendectin)** در گذشته جهت درمان تهوع و استفراغ حاملگی به طور گسترده استفاده می‌شدند (ادامه را ببینید). اگرچه که مصرف بندکتین در سال ۱۹۸۳ قطع شد. یک

1- Doxylamine

جدول ۲-۱۶ بعضی از داروهای آنتی‌هیستامینی مورد استفاده در بالغین

| داروها | دوز تجویزی معمول | فعالیت ضدکولینرژیک | توضیحات |
|---|---|---|---|
| **داروهای نسل اول** | | | |
| **اتانول‌آمین‌ها** | | | |
| کاربینوکسامین (کلیستین) | ۸-۴ میلی‌گرم | +++ | خواب‌آور خفیف تا متوسط |
| دیمن‌هیدرینات (نمک دیفن‌هیدرامین) (درامامین) | ۵۰ میلی‌گرم | +++ | خواب‌آور بارز، ضد بیماری مسافرت |
| دیفن‌هیدرامین (بنادریل و غیره) | ۵۰-۲۵ میلی‌گرم | +++ | خواب‌آور بارز، ضد بیماری مسافرت |
| **مشتقات پیپرازین** | | | |
| هیدروکسی‌زین (آتاراکس و غیره) | ۱۰۰-۱۵ میلی‌گرم | nd | خواب‌آور بارز |
| سیکلیزین (مارزین) | ۵۰-۲۵ میلی‌گرم | — | خواب‌آور خفیف، ضد بیماری مسافرت |
| مکلیزین (بونین و غیره) | ۵۰-۲۵ میلی‌گرم | — | خواب‌آور خفیف، ضد بیماری مسافرت |
| **آلکیل آمین‌ها** | | | |
| برم فنیرآمین (دی‌متان و غیره) | ۸-۴ میلی‌گرم | + | خواب‌آور خفیف |
| کلرفنیرآمین (کلر ـ تری‌متون و غیره) | ۸-۴ میلی‌گرم | + | خواب‌آور خفیف، داروی OTC درمان سرماخوردگی |
| **مشتقات فنوتیازین** | | | |
| پرومتازین (فنرگان و غیره) | ۲۵-۱۰ میلی‌گرم | +++ | خواب‌آور بارز، ضد تهوع، انسداد $\alpha$ |
| **متفرقه** | | | |
| سیپروهپتادین (پری‌اکتین و غیره) | ۴ میلی‌گرم | + | خواب‌آور متوسط، فعالیت ضدسروتونینی مشخصی نیز دارد. |
| **داروهای نسل دوم** | | | |
| **پیپریدین** | | | |
| فکسوفنادین (آلگرا) | ۶۰ میلی‌گرم | — | |
| **متفرقه** | | | |
| لوراتادین (کلاریتین)، دس‌لوراتادین (کلارینکس) | ۱۰ میلی‌گرم (دس‌لوراتادین، ۵ میلی‌گرم) | — | طولانی دوزاژ، در دوزاژ ۵ میلی‌گرم استفاده شود |
| ستیریزین (زیر تک) | ۱۰-۵ میلی‌گرم | | |

nd= اطلاعاتی مربوط به آن موجود نیست.

ترکیب مشابه که ترکیب دوکسی‌لامین و پیریدوکسین (دیکلژیس[1]) است توسط FDA در سال ۲۰۱۳ تأیید شد.

۳. اثرات ضد پارکینسونی ــ بعضی از آنتاگونیست‌های $H_1$ به خصوص **دیفن‌هیدرامین**[2] اثرات تضعیف‌کنندگی فوری بارزی بر علائم خارج هرمی ناشی از بعضی داروهای آنتی سایکوز دارند. این دارو جهت مقابله با واکنش‌های دیس‌تونیک حاد به داروهای آنتی سایکوز به صورت تزریقی تجویز می‌شود.

۴. اعمال ضد کولینرژیک ــ بسیاری از داروهای نسل اول به خصوص زیر گروه‌های اتانول آمین و اتیلن دی‌آمین، اثرات شبه آتروپینی بارزی بر گیرنده‌های موسکارینی محیطی دارند. این عمل ممکن است مسئول برخی از مزایای (احتمالی) که در مورد آب ریزش بینی غیر آلرژیک گزارش شده‌اند باشد، اما ممکن است به احتباس ادرار و تاری دید نیز منجر شود.

۵. اعمال مسدودکننده گیرنده‌های آدرنرژیک ــ بسیاری از آنتاگونیست‌های $H_1$ به خصوص زیر گروه‌های فنوتیازین (مانند **پرومتازین**[3]) اثرات مسدودکنندگی گیرنده‌های آلفا از خود نشان می‌دهند. این عمل ممکن است سبب افت فشارخون وضعیتی در بیماران مستعد گردد. انسداد گیرنده بتا مشاهده نمی‌شود.

۶. عمل انسداد سروتونین ــ اثرات مسدودکنندگی قوی در

1- Diclegis
2- Diphenhydramine
3- Promethazine

سطح گیرنده‌های سروتونین، در مورد بعضی از آنتاگونیست‌های $H_1$ نسل اول به خصوص **سیپروهپتادین**[1] نشان داده شده است. این دارو به عنوان یک داروی ضد سروتونین به وجود آمده است و با آن گروه دارویی مورد بحث قرار می‌گیرد. با این وجود، ساختار آن شبیه آنتی‌هیستامین‌های فنوتیازینی بوده و یک داروی مسدودکننده $H_1$ قدرتمند است.

۷. بی‌حس‌کنندگی موضعی ــ چندین آگونیست $H_1$ نسل اول، بی‌حس‌کننده‌های موضعی قدرتمندی هستند. این داروها، به شیوه پروکائین[2] و لیدوکائین[3]، کانال‌های سدیم را در غشاهای تحریک‌پذیر مسدود می‌کنند. دیفن‌هیدرامین و پرومتازین به عنوان بی‌حس‌کننده‌های موضعی، عملاً قوی‌تر از پروکائین هستند. این داروها، گاهی جهت ایجاد بی‌حسی موضعی در بیمارانی که به داروهای بی‌حس‌کننده موضعی معمول آلرژی دارند، مورد استفاده قرار می‌گیرند. تعداد کمی از این داروها کانال‌های پتاسیم را نیز مسدود می‌کنند. این اثر در ادامه شرح داده شده است (سمیت را ببینید).

۸. سایر اعمال. بعضی از آنتاگونیست‌های $H_1$ مانند ستیریزین، رهاسازی هیستامین و برخی واسطه‌های التهابی دیگر از ماست‌سل را مهار می‌کنند. این عمل به علت انسداد گیرنده‌های $H_1$ نیست و می‌تواند ناشی از اثر بر گیرنده‌های $H_4$ باشد. مکانیسم این اثر مشخص نشده است، اما می‌تواند در اثرات سودمند این داروها در درمان آلرژی‌هایی چون رینیت ایفای نقش داشته باشد. نشان داده شده، که تعداد کمی از آنتاگونیست‌های $H_1$ (مانند ترفنادین[4]، آکریواستین[5]) ناقل گلیکوپروتئین P موجود در سلول‌های سرطانی، اپی‌تلیوم روده و مویرگ‌های مغز را مهار می‌کنند. اهمیت این اثر مشخص نیست.

# فارماکولوژی بالینی آنتاگونیست‌های گیرنده $H_1$

## کاربردهای بالینی

نسل اول بلوک کننده‌های گیرنده $H_1$، به گستردگی و در قالب داروهای بدون نسخه در دست می‌باشند. شیوع وضعیت‌های آلرژیک و بی‌خطری **نسبی** این داروها موجب استفاده روزافزون آنها شده است. اثرات خواب‌آوری این داروها موجب تجویز بسیار زیاد و در عین حال مصرف بدون نسخه داروهای نسل دوم آنتی‌هیستامین شده است.

### A. واکنش‌های آلرژیک

داروهای آنتی‌هیستامینی $H_1$، اغلب اولین داروهای مورد استفاده جهت پیشگیری یا درمان علائم واکنش‌های آلرژیک هستند. در رینیت آلرژیک (تب یونجه) و کهیر که در آن‌ها هیستامین، واسطه اصلی است، آنتاگونیست‌های $H_1$ داروی انتخابی بوده و اغلب کاملاً مؤثرند. در کهیر که هیستامین واسطه اصلی است. آنتاگونیست‌های هیستامین داروی انتخابی و غالباً کاملاً مؤثر حتی پیش از آغاز مواجهه با عامل ایجادکننده کهیر می‌باشد. با این وجود، در آسم برونشیال که واسطه‌های متعددی را درگیر می‌نماید، آنتاگونیست‌های $H_1$ عمدتاً بی‌تأثیرند.

آزادشدن هیستامین می‌تواند زمینه‌ساز آنژیوادم باشد اما به نظر می‌رسد دوام آن به واسطه کینین‌های پپتیدی باشد که از داروهای آنتی هیستامینی متاثر نمی‌شوند. در مورد درماتیت آتوپیک، داروهای آنتی‌هیستامینی چون دیفن‌هیدرامین استفاده می‌شوند. کاربرد دیفن‌هیدرامین، اغلب به دلیل اثر جانبی خواب‌آوری آن است که آگاهی نسبت به خارش را کاهش می‌دهد.

آنتی‌هیستامین‌های $H_1$ مورد استفاده در درمان شرایط آلرژیکی چون تب یونجه، معمولاً با هدف به حداقل رسانیدن اثرات خواب‌آوری انتخاب می‌شوند به گونه‌ای که در ایالات متحده، داروهایی که بیشترین استفاده را دارند، آلکیل آمین‌ها و داروهای نسل دوم غیر خواب‌آور می‌باشند. با این وجود، اثر خواب‌آوری و کارآیی درمانی داروهای مختلف به طور گسترده‌ای در افراد مختلف متفاوت است. به علاوه، اثربخشی بالینی یک گروه دارویی ممکن است با ادامه مصرف از بین برود و استفاده از یک گروه دارویی دیگر ممکن است اثربخشی دارو را به عللی که هنوز نامشخص است، بازگرداند.

نسل دوم آنتاگونیست‌های $H_1$ عمدتاً جهت درمان رینیت آلرژیک و کهیر مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرند. چندین مقایسه دوسویه کور که بین این داروها و داروهای قدیمی‌تر (مانند کلرفنیرآمین) صورت گرفته است حاکی از کارآیی درمانی یکسان این داروها می‌باشند. با این وجود، خواب‌آوری و اختلال در کار با ماشین‌آلات که در ۵۰٪ بیمارانی که آنتی‌هیستامین‌های نسل اول دریافت می‌کنند رخ می‌دهد، در مورد داروهای نسل دوم، تنها ۷٪

1- Cyproheptadine
2- Procaine
3- Lidocaine
4- Terfenadine
5- Acrivastine

است. داروهای جدیدتر حتی در فرمولاسیون‌های ژنریک بدون نسخه بسیار گرانترند.

**B. بیماری مسافرت و اختلالات وستیبولی**

اسکوپلامین (فصل ۸ را ببینید) و برخی آنتاگونیست‌های $H_1$ نسل اول مؤثرترین داروهای موجود در پیشگیری از بیماری مسافرت می‌باشند. داروهای آنتی‌هیستامینی که حداکثر تأثیر را در این مورد دارند دیفن‌هیدرامین و پرومتازین هستند. دیمن‌هیدرینات[1] که تقریباً به طور انحصاری جهت درمان بیماری مسافرت ساخته شده است، یک نمک دیفن‌هیدرامین می‌باشد که کارائی مشابه با آن دارد. پیپرازین‌ها (سیکلیزین[2] و مکلیزین[3]) نیز اثر چشمگیری در پیشگیری از بیماری مسافرت داشته و در اغلب بیماران خواب‌آوری کمتری نسبت به دیفن‌هیدرامین دارند. مقادیر تجویزی آن مشابه اختلالات آلرژیک است (جدول ۲-۱۶). هم اسکوپولامین و هم آنتاگونیست‌های $H_1$، همراه با افدرین یا آمفتامین در پیشگیری از بیماری مسافرت مؤثرترند.

ادعا می‌شود که داروهای آنتی‌هیستامینی مؤثر در پروفیلاکسی بیماری مسافرت در سندرم مینیر[4] نیز مفیدند اما کارآیی آنها در این سندرم مشخص نشده است.

**C. تهوع و استفراغ حاملگی**

داروهای آنتاگونیست $H_1$ متعددی از نظر امکان استفاده در درمان بیماری صبحگاهی حاملگی مطالعه شده‌اند. مشتقات پیپرازین با نشان داده‌شدن اثرات تراتوژنیک آنها در جوندگان از استفاده در این موارد کنار گذاشته شدند. دوکسی‌لامین که یک آنتاگونیست $H_1$ اتانول آمینی است به عنوان جزئی از بندکتین[5] (داروی تجویزی که حاوی پیریدوکسین نیز می‌باشد) جهت این کاربرد ساخته شد. اثرات تراتوژنیک احتمالی دوکسی‌لامین از سال ۱۹۷۸ به طور گسترده منتشر شد زیرا گزارشات موردی اندکی مبنی بر ناهنجاری‌های جنینی به دنبال مصرف بندکتین توسط مادر وجود داشت. خطر بروز نقایص مادرزادی را گزارش نکرده‌اند. بنابراین باز تولید ترکیبات مشابه را توجیه می‌کنند.

## سمیت

طیف گسترده اثرات غیر آنتی‌هیستامینی آنتی‌هیستامین‌های $H_1$ در قسمت‌های قبلی شرح داده شدند. بعضی از این اثرات (خواب‌آوری، عمل ضدموسکارینی) جهت مصارف درمانی به خصوص در داروهای بدون نسخه (فصل ۶۳ را ببینید) به کار گرفته شده‌اند. با این وجود، این دو اثر شایع‌ترین آثار ناخواسته‌ای هستند که با تجویز این داروها جهت انسداد گیرنده‌های هیستامینی مشاهده می‌شوند.

اثرات سمی کمتر شایع به دنبال استفاده سیستمیک دارو عبارتند از: تحریک و تشنج در کودکان، افت فشارخون وضعیتی و پاسخ‌های آلرژیک. آلرژی دارویی به دنبال مصرف موضعی آنتاگونیست $H_1$، نسبتاً شایع است. آثار مصرف مقادیر بیش از حد داروهای قدیمی‌تر به صورت سیستمیک شبیه مصرف بیش از حد آتروپین بوده و به شیوه مشابهی درمان می‌شوند (فصول ۸ و ۵۸ را ببینید). مصرف بیش از حد آستمیزول[6] یا ترفنادین[7] ممکن است سبب القای آریتمی‌های قلبی شود. این اثر در صورت تداخل با مهارکننده‌های آنزیمی ممکن است در مقادیر معمولی نیز رخ دهد (قسمت تداخلات دارویی را در ادامه ببینید). این داروها دیگر در بازار ایالات متحده موجود نیستند.

## تداخلات دارویی

در بیمارانی که داروهای نسل دوم ابتدایی (ترفنادین یا آستمیزول) را همراه با کتوکونازول، ایتراکونازول یا آنتی‌بیوتیک‌های ماکرولیدی همچون اریترومایسین مصرف می‌کردند، آریتمی‌های بطنی کشنده رخ داده است. این داروهای ضد میکروبی متابولیسم بسیاری از داروها توسط CYP3A4 را مهار کرده و سبب افزایش قابل توجه در سطوح خونی آنتی‌هیستامین‌ها می‌شود. مکانیسم این عوارض، انسداد کانال‌های پتاسیمی HERG ($I_{kr}$) در قلب است. این کانال‌ها در رپلاریزاسیون پتانسیل عمل مشارکت می‌کنند (فصل ۱۴ را ببینید). نتیجه انسداد این کانال‌ها، افزایش مدت و تغییر در شکل پتانسیل عمل است که منجر به آریتمی می‌شود. به علت این مشکلات، هم ترفنادین و هم آستمیزول از بازار آمریکا کنار گذاشته شده‌اند. در مکان‌هایی که این داروها همچنان در دسترس‌اند، باید در نظر داشت که ترفنادین و آستمیزول در بیمارانی که کتوکونازول، ایتراکونازول یا ماکرولیدها را مصرف می‌کنند و نیز در مبتلایان به بیماری کبدی ممنوعیت دارند. آب گریپ فروت، نیز CYP3A4 را مهار می‌کند و نشان داده شده که سطوح خونی ترفنادین را به طرز چشمگیری افزایش می‌دهد.

استفاده همزمان از آنتاگونیست‌های $H_1$ که سبب خواب‌آلودگی قابل توجه می‌شوند و سایر داروهایی که تضعیف‌کننده سیستم عصبی مرکزی هستند منجر به اثرات

1- Dimenhydrinate
2- Cyclizine
3- Meclizine
4- Meniere's syndrome
5- Bendectin
6- Astemizole
7- Terfenadine

فزاینده‌ای شده است لذا مصرف آنها هنگام رانندگی یا کار با ماشین‌آلات ممنوع است. به طرز مشابهی، اثرات مسدودکنندگی سیستم خودکار آنتی‌هیستامین‌های قدیمی‌تر، با مصرف داروهای موسکارینی و مسدودکننده $\alpha$ افزایش می‌یابد.

## آنتاگونیست‌های گیرنده $H_2$

ساخت آنتاگونیست‌های گیرنده $H_2$ برپایه این مشاهده بود که آنتاگونیست‌های $H_1$ هیچ تأثیری بر ترشح اسید ناشی از هیستامین در معده نداشتند. دستکاری مولکولی هیستامین منجر به ساخت داروهایی شد که ترشح اسید معده را سرکوب کرده اما فاقد هرگونه تأثیر آگونیستی یا آنتاگونیستی $H_1$ بودند. همچون سایر گیرنده‌های هیستامین، گیرنده $H_2$ از خود فعالیت ساختاری نشان می‌دهد و بسیاری از مهارکننده‌های $H_2$، آگونیست‌های معکوس می‌باشند.

شیوع بالای بیماری زخم پپتیک و شکایات گوارشی مربوطه توجه فراوانی را به آنتاگونیست‌های گیرنده $H_2$ معطوف داشته است. اگرچه این داروها، مؤثرترین داروهای موجود نیستند ولی توانایی آنها در کاهش ترشح اسید معده، همراه با عوارض کم، آنها را بسیار محبوب کرده و آنها را در زمره داروهای بدون نسخه قرار داده است. این داروها با جزئیات بیشتر در فصل ۶۲، مورد بحث قرار گرفته‌اند (و سبب افزایش وزن می‌شوند).

## آنتاگونیست‌های گیرنده $H_3$ و $H_4$

اگرچه، هیچ داروی اختصاصی جهت گیرنده‌های $H_3$ و $H_4$، تاکنون جهت مصارف بالینی موجود نمی‌باشد، ولی توجه زیادی به قابلیت‌های درمانی این داروها، معطوف شده است. داروهای اختصاصی جهت گیرنده $H_3$، احتمالاً در درمان اختلالات خواب، نارکولپسی، چاقی و اختلالات شناختی و روانپزشکی، مؤثر می‌باشند. تیپرولیسانت[1]، یک آگونیست معکوس گیرنده $H_3$ می‌باشد، که باعث کاهش چرخه‌های خواب در موش‌های جهش یافته و انسان‌های مبتلا به نارکولپسی شده است. افزایش چاقی در موش‌های فاقد ژن گیرنده $H_1$ و $H_3$ نشان داده شده است. آگونیست‌های معکوس $H_3$ سبب کاهش مصرف غذا در مدل حیوانی می‌شوند. افزایش اشتها در موش‌های فاقد هر دو گیرنده $H_1$ و $H_3$ دیده شده است. همان‌طور که در فصل ۲۹ اشاره شده است، چندین داروی آنتی‌سایکوتیک جدیدتر تمایل بسیار زیادی بر گیرنده‌های $H_3$ دارند (و سبب افزایش وزن می‌شوند).

به دلیل شباهت بسیار زیاد گیرنده‌های $H_3$ و $H_4$، بسیاری از لیگاندهای مؤثر بر $H_3$، بر گیرنده‌های $H_4$ هم متصل می‌شوند. داروهای بلوک‌کننده $H_4$، در درمان وضعیت‌های التهابی مزمن همچون آسم که ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها نقش قابل ملاحظه‌ای دارند، مفید می‌باشند. هیچ لیگاندی با اثر انتخابی بر گیرنده $H_4$، جهت مصرف انسانی موجود نمی‌باشد ولی با توجه به داروهای تحقیقاتی که در جدول ۱-۱۶ لیست شده‌اند، بسیاری از مهارکننده‌های انتخابی $H_1$ (دیفن‌هیدرامین، ستریزین، لوراتادین)، تمایلی بر این گیرنده نیز نشان می‌دهند. بسیاری از مطالعات مؤید این امر می‌باشند که آنتاگونیست‌های گیرنده $H_4$ احتمالاً جهت خارش، آسم، واکنش‌های آلرژیک، شرایط دردزا مفید می‌باشند.

# ■ سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین)

تا پیش از شناسایی ۵- هیدروکسی تریپتامین، معلوم شده بود که پس از ایجاد لخته، ماده‌ای دارای اثرات منقبض‌کننده عروقی به نام سروتونین، از لخته داخل سرم آزاد می‌شود. مطالعات دیگری نشان دادند که مواد محرک خاصی در عضلات صاف خاصی به نام انترامین[2]، در موکوس گوارشی روده‌ها موجود می‌باشد. سنتز ۵- هیدروکسی تریپتامین در سال ۱۹۵۱، سبب فهم این واقعیت شد که سروتونین و انترامین، هر دو از متابولیت‌های ۵- هیدروکسی تریپتامین می‌باشند.

سروتونین، یک نوروترانسیمتر با اهمیت، یک هورمون موضعی در روده‌ها، ماده تأثیرگذار در فرآیند لخته‌سازی توسط پلاکت‌ها است که نقش عمده‌ای را نیز در سردردهای میگرنی و در انواع مشکلات بالینی نظیر سندرم کارسینوئید ایفا می‌کند. **سندرم کارسینوئید**[3]، یکی از تظاهرات نامعمول موتور کارسینوئید (نئوپلاسم سلول‌های انتروکرومافینی) می‌باشد. در بیمارانی که دچار تومورهای غیر قابل جراحی هستند، تجویز آنتاگونیست‌های سروتونین، تأثیر درمانی به سزایی دارد.

## فارماکولوژی پایه سروتونین

### شیمی و فارماکوکینتیک

همچون هیستامین، سروتونین نیز از گستردگی فراوانی در طبیعت برخوردار است به طوری که در بافت‌های گیاهی، حیوانی،

1- Tiprolisant 2- Enteramine
3- Carcinoid syndrome

نیش و زهر جانوران نیز یافت شده است. این ماده ترکیبی ایندول اتیلن آمینی ناشی از هیدروکسیلاسیون حلقه ایندول در اسید L- تریپتوفان در سیستم‌های بیولوژیک می‌باشد که در ادامه این اسید آمینه نیز دکربوکسیله می‌شود (شکل ۲-۱۶). هیدروکسیلاسیون C5 توسط تریپتوفان هیدروکسیلاز -۱ مرحله محدودکننده سرعت بوده و می‌تواند توسط P- کلروفنیل آلانین[1] (PCPA؛ فنکلونین[2]) و P- کلروآمفتامین[3] مسدود شود. این داروها به صورت تجربی جهت کاهش سنتز سروتونین در سندرم کارسینوئید مورد استفاده قرار گرفته‌اند اما برای استفاده عمومی بالینی بیش از حد سمی هستند.

آمین آزاد پس از سنتز، ذخیره شده یا به سرعت غیرفعال می‌شود. این غیر فعال‌سازی معمولاً با واکنش اکسیداسیونی که توسط آنزیم مونوآمین اکسیداز کاتالیز می‌شود، صورت می‌گیرد (MAO). در غده پینه‌آل، سروتونین، پیش‌ساز ملاتونین که یک هورمون محرک ملانوسیت‌ها است، محسوب می‌شود. در پستانداران (از جمله انسان)، بیش از ۹۰٪ سروتونین بدن در سلول‌های انتروکرومافین دستگاه گوارش یافت می‌شود. در خون، سروتونین در پلاکت‌ها موجود است که قادر است این آمین را تغلیظ کند. پلاکت‌ها این عمل را با مکانیزمی فعال از طریق ناقل سروتونین[4] (SERT) انجام می‌دهند که مشابه فرآیند موجود در غشأ انتهای اعصاب سروتونرژیک است. 5-HT با انتقال به داخل پلاکت یا انتهای عصبی، توسط ناقل همراه با وزیکول[5] (VAT) در وزیکول‌ها تغلیظ می‌شود. این ناقل توسط **رزرپین**[6] مسدود می‌گردد. سروتونین در هسته‌های رافه ساقه مغز نیز یافت می‌شود. این هسته‌ها، حاوی جسم سلولی نورون‌های سروتونرژیکی هستند که سروتونین را ساخته، ذخیره کرده و به عنوان یک ناقل عصبی رها می‌کنند. رزرپین می‌تواند به همان شیوه‌ای که سبب تخلیه کاتکول‌آمین‌ها از وزیکول نورون‌های آدرنرژیک و مدولای آدرنال می‌شود، موجب آزاد شدن سرتونین ذخیره شده شود (فصل ۶ را ببینید).

نورون‌های سروتونرژیک مغز در اعمال پراکنده متعددی دخیل هستند از جمله خلق و خو، خواب، اشتها، تنظیم خواب و حرارت بدن و نیز درک درد، تنظیم فشارخون و استفراغ (فصل ۲۱ را ببینید). همچنین سروتونین به نظر می‌رسد در وضعیت‌های بالینی چون افسردگی، اضطراب و میگرن نیز دخیل باشد (فصل ۳۰ را ببینید). نورون‌های سروتونرژیک در سیستم عصبی دستگاه گوارش و اطراف عروق خونی نیز یافت می‌شود. در جوندگان (نه در انسان) سروتونین در ماست‌سل‌ها موجود است.

عملکرد سروتونین در سلول‌های انتروکرومافین کاملاً شناخته نشده است. این سلول‌ها سروتونین را سنتز کرده به صورت مجموعه‌ای همراه با آدنوزین تری‌فسفات و دیگر مواد در گرانول‌ها ذخیره کرده و در پاسخ به محرک‌های مکانیکی و عصبی آن را آزاد می‌کنند. این سروتونین به صورت پاراکرین بر گیرنده‌های مختلف خود در روده برهمکنش دارد (فصل ۶۲ را ببینید). بخشی از سروتونین آزاد شده به داخل عروق خونی منتشر شده و توسط پلاکت‌ها برداشت و ذخیره می‌گردد.

سروتونین توسط مونوآمین اکسیداز متابولیزه شده و فرآورده حد واسط آن، ۵- هیدروکسی ایندول استالدهید توسط آلدهید دهیدروژناز بیشتر اکسید شده و به ۵- هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA) تبدیل می‌شود. در افراد واجد یک رژیم غذایی طبیعی، دفع 5-HIAA معیار سنتز سروتونین است. بنابراین دفع ۲۴ ساعته 5-HIAA می‌تواند جهت تشخیص تومورهایی که



**شکل ۲-۱۶.** ساخته‌شدن سروتونین و ملاتونین از L- تریپتوفان.

1- P-chlorophenylalanine
2- Fenclonine
3- P-chloroamphetamine
4- Serotonine transporter mechanism
5- Vesicle-associated transporter
6- Reserpine

جدول ۳-۱۶ زیر گروه‌های گیرنده سروتونین (فصل ۲۱ را نیز ببینید).

| زیر گروه گیرنده | توزیع | مکانیسم پس گیرنده‌ای | آگونیست‌های نسبتاً انتخابی | آنتاگونیست‌های نسبتاً انتخابی |
|---|---|---|---|---|
| $5\text{-}HT_{1A}$ | هسته‌های رافه (سجافی)، هیپوکامپ | $G_i$, ↓cAMP | 8-OH-DPAT، رپینوتان | WAY100635[1] |
| $5\text{-}HT_{1B}$ | ماده سیاه، گلوبوس پالیدوس، عقده‌های قاعده‌ای | $G_i$, ↓cAMP | سوماتریپتان، L694247 | |
| $5\text{-}HT_{1D}$ | مغز | $G_i$, ↓cAMP | سوماتریپتان، التریپتان | |
| $5\text{-}HT_{1E}$ | قشر، پوتامن | $G_i$, ↓cAMP | | |
| $5\text{-}HT_{1F}$ | قشر، هیپوکامپ | $G_i$, ↓cAMP | LY334484[1] | |
| $5\text{-}HT_{1P}$ | سیستم عصبی روده‌ای | $G_o$, slow EPSP | ۵- هیدروکسی ایندالپین | رنزاپرید |
| $5\text{-}HT_{2A}$ | پلاکت‌ها، عضله صاف، قشر مخ | $G_q$, ↑$IP_3$ | α- متیل سروتونین، DoI[1] | کتانسرین |
| $5\text{-}HT_{2B}$ | فوندوس معده | $G_p$, ↑$IP_3$ | α- متیل سروتونین، DoI[1] | RS127445[1] |
| $5\text{-}HT_{2C}$ | کروئید، هیپوکامپ، ماده سیاه | $G_q$, ↑$IP_3$ | α- متیل سروتونین، DoI[1]، لورکاسرین | مسولرژین |
| $5\text{-}HT_3$ | ناحیه خلفی (area posterma)، اعصاب حسی و روده‌ای | رسپتور یک کانال یونی $Na^+$ -$K^+$ است | ۲- متیل سروتونین، m ـ کلروفنیل بی‌گوانید | گرانی‌سترون، اندانسترون، سایر |
| $5\text{-}HT_4$ | CNS و نورون‌های میانتریک، عضله صاف | $G_s$, ↑cAMP | BIMU8[1]، رنزاپرید، متوکلوپرامید | GR113808[1] |
| $5\text{-}HT_{5A,B}$ | مغز | ↓cAMP | | |
| $5\text{-}HT_{6,7}$ | مغز | $G_s$, ↑cAMP | | کلوزاپین ($5\text{-}HT_7$) |

1- 8-OH-DPAT= 8- Hydroxy-2- (di-n-propylamine) tetralin;CAMP=cyclic adenosine monophosphate, EPSP=Excitatory postsynaptic potential; IP3= Inositol triposphate. WAY100635= N-tert-Butyl 3-4- (2- methoxyphenyl) piperazin-1-yl-2- phyenyl-propanamide.

مقادیر بیش از حد سروتونین تولید می‌کنند به خصوص تومور کارسینوئید به کار رود. تعداد کمی از غذاها (مانند موز) حاوی مقادیر فراوانی سروتونین یا پیش‌سازهای آن هستند و لذا مصرف آنها پیش از انجام این تست‌های تشخیصی باید منع شود.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم عمل

سروتونین اعمال زیادی انجام داده و همانند هیستامین، تفاوت‌های بسیاری در گونه‌های مختلف دارد به طوری که جامعیت بخشیدن به تمام این آثار مشکل است. اعمال سروتونین از طریق تعداد قابل توجهی از گیرنده‌های غشأ سلولی صورت می‌گیرد. گیرنده‌های سروتونینی که تاکنون شناسایی شده‌اند در جدول ۳-۱۶ آمده‌اند. ۷ زیر گروه از گیرنده‌های 5-HT (گیرنده‌هایی که با شماره‌های ۱ تا ۷ مشخص شده‌اند) شناخته شده‌اند که ۶ مورد آن‌ها گیرنده‌های سرپنتینی معمولی هستند که ۷ بار از غشا عبور کرده و با پروتئین G جفت می‌شوند و یکی، کانال یونی با دریچه لیگاندی است. گیرنده $5\text{-}HT_3$ بعدی، عضوی از خانواده $Nicotinic/GABA_A$ پروتئین‌های کانال $Na^+/K^+$ می‌باشد.

### B. اثرات بر بافت‌ها و اعضاء

۱. سیستم عصبی ــ سروتونین در محل‌های متنوعی در مغز حضور دارد. نقش آن به عنوان یک ناقل عصبی و ارتباط آن با آثار داروهایی که در سیستم عصبی مرکزی عمل می‌کنند در فصل ۲۱ و ۳۰ شرح داده شده است. سروتونین پیش‌ساز ملاتونین در غده پینه‌آل نیز می‌باشد. (شکل ۲-۱۶ بخش فارماکولوژی ملاتونین را نیز ببینید). رپینوتان[۱] یک آگونیست $5\text{-}HT_{1A}$ که در حال سپری کردن کارآزمایی‌های

1- Repinotan

## فارماکولوژی ملاتونین

ملاتونین، N- استیل -۵- متوکسی‌تریپتامین است (شکل ۲-۱۶) یک فرآورده متوکسیله و N- استیلاسیون سروتونین در غده‌پینه‌آل حاصل است. این ماده عمدتاً طی شب ساخته و آزاد می‌شود و مدت‌ها است مشکوک به ایفای نقش در چرخه‌های روزانه حیوانات و رفتار خواب ـ بیداری انسان می‌باشد. گیرنده‌های ملاتونین در سیستم عصبی مرکزی و چندین بافت محیطی شناسایی شده‌اند. در مغز گیرنده‌های $MT_1$ و $MT_2$ در غشأ نورون‌های هسته سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس یافت شده‌اند. این محل (با توجه به مدل‌هایی که این قسمت از مغز آنها آسیب دیده است) با ریتم شبانه‌روزی ارتباط دارد. $MT_1$ و $MT_2$ گیرنده‌های جفت‌شده با پروتئین $G_i$ هستند که ۷ بار از غشاء عبور کرده‌اند. نتیجه اتصال به گیرنده، مهار آدنیلیل سیکلاز است. گیرنده سوم ($MT_3$) یک آنزیم است و اتصالش به این لیگاند، نقش فیزیولوژیک ناشناخته‌ای را به آن بخشیده که احتمالاً با فشار داخل چشمی ارتباط دارد. فعال‌شدن گیرنده $MT_1$ به خواب می‌انجامد درحالی که $MT_2$ ممکن است با هماهنگ کردن روشنایی ـ تاریکی ساعت شبانه‌روزی بیولوژیک در ارتباط باشد. به‌نظر می‌رسد، ملاتونین در متابولیسم انرژی و چاقی نیز نقش داشته باشد به‌طوری که تجویز آن با کاهش وزن در گونه‌های خاص حیوانی همراه بوده است. هرچند هنوز ناشناخته‌های بسیاری درمورد نقش ملاتونین در این فرآیند وجود دارد ولی به‌نظر نمی‌رسد، ملاتونین به تنهایی در روند چاقی در انسان‌ها، نقش داشته باشد. سایر مطالعات پیشنهاد می‌کنند که ملاتونین در مدل‌های تجربی اثرات ضدآپوپتوزی دارد. تحقیقات اخیر نقش گیرنده‌های ملاتونین در اختلالات افسردگی را به اثبات رسانده است.

**ملاتونین** (Melatonin) به عنوان یک داروی خواب‌آور توسط صنایع تولیدکننده مکمل‌های غذایی به صورت تجاری تولید می‌شود (فصل ۶۴ را ببینید). مطالعات مروری بسیار گسترده‌ای استفاده از آن را برای بهبود jet lag تأیید کرده‌اند. این دارو به صورت خوراکی و در دوزهای ۵-۰/۵ میلی‌گرم و معمولاً در زمان خواب تجویز می‌شود. **راملتئون**[1] یک آگونیست انتخابی $MT_1$ و $MT_2$ است که اخیراً جهت درمان طبی بی‌خوابی تایید شده است. این دارو اعتیادآور نبوده و به نظر می‌رسد به عنوان یک خواب‌آور کاملاً کارآتر از ملاتونین باشد (اما نسبت به بنزودیازپین‌ها کارایی کمتری دارد). راملتئون توسط آنزیم‌های P450 متابولیزه می‌شود و در افرادی که مهارکننده‌های CYP1A2 مصرف می‌کنند نباید تجویز شود. نیمه‌عمر رملتون ۳-۱ ساعت بوده و متابولیت‌های دارد که نیمه‌عمر آن‌ها تا ۵ ساعت است. سمیت راملتئون هنوز به خوبی مشخص نشده است اما در یک کارآزمایی بالینی افزایش سطوح پرولاکتین مشاهده شده است. آگوملاتین (Agomelatin) که یک آگونیست گیرنده $MT_1$ و $MT_2$ و آنتاگونیست گیرنده $5\text{-}HT_{2c}$ می‌باشد اخیراً در اروپا جهت مصرف در اختلال افسردگی ماژور به تصویب رسیده است.

1- Ramelton

بالینی است، اگر چه که سرکوب تنفسی ناشی از اپیوئیدها را خنثی می‌کند اما به نظر می‌رسد در دوزهای بالا اثرات ضددردی دارد.

گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ دستگاه گوارش و مرکز استفراغ بصل‌النخاع در رفلکس استفراغ شرکت می‌کنند (فصل ۶۲ را ببینید). این گیرنده‌ها به خصوص در استفراغ ناشی از محرک‌های شیمیایی مانند داروهای شیمی‌درمانی سرطان اهمیت دارند. گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1p}$ و $5\text{-}HT_4$ در عملکرد سیستم عصبی روده‌ای ایفای نقش می‌کنند.

سروتونین نیز همانند هیستامین، محرک قدرتمند انتهای اعصاب حسی درد و خارش بوده و مسئول بعضی از علائم ایجاد شده توسط گزش حشرات و گیاهان می‌باشد. به علاوه، سروتونین فعال‌کننده قوی انتهاهای عصبی حساس به مواد شیمیایی واقع در بستر عروق کرونر است. فعال‌شدن گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ در این پایانه‌های اعصاب آوران واگ، با رفلکس **گیرنده‌های شیمیایی** همراه است (که به عنوان رفلکس Benzold-Jarisch نیز شناخته می‌شود). این پاسخ رفلکسی موجب برادی‌کاردی و افت فشارخون بارز می‌شود و نقش فیزیولوژیکی آن مشخص نمی‌باشد. برادی‌کاردی ایجاد شده به واسطه خروجی واگ به قلب است و می‌تواند با آتروپین مسدود شود. افت فشارخون نتیجه کاهش برون‌ده قلبی است که از برادی‌کاردی ناشی می‌شود. داروهای متنوع دیگری نیز می‌توانند رفلکس گیرنده‌های شیمیایی را فعال کنند از جمله آگونیست‌های گیرنده‌های کولینرژیک نیکوتینی و برخی گلیکوزیدهای قلبی مانند اوابائین.

اگرچه نورون‌های سروتونرژیک در محل آسیب نخاع

## سندرم سروتونین و سندرم‌های مشابه

وجود سروتونین اضافی در سیناپس‌ها، سبب یک سندرم جدی و بالقوه کشنده می‌شود که براساس سابقه مصرف یک داروی سروتونرژیک در هفته‌های اخیر و یافته‌های فیزیکی تشخیص داده می‌شود (جدول ۴-۱۶) این سندرم ویژگی‌های مشترکی با سندرم نورولپتیک بدخیم[1] (MMS) و هیپرترمی بدخیم[2] (MH) دارد اما پاتوفیزیولوژی و درمان آن کاملاً متفاوت است (جدول ۴-۱۶ را ببینید).

سندرم سروتونین با توجه به داروهای زمینه‌ساز آن با مصرف بیش از حد یک دارو یا مصرف همزمان چندین دارو رخ می‌دهد که سبب فعالیت سروتونرژیک بیش از حد در سیستم عصبی مرکزی می‌گردند. این سندرم قابل پیش‌بینی بوده و ایدیوسنکراتیک نیست اما اقسام خفیف‌تر آن ممکن است به سادگی اشتباه تشخیص داده شوند. در حیوانات آزمایشگاهی، بسیاری از علائم سندرم سروتونین می‌توانند با تجویز آنتاگونیست‌های $5\text{-HT}_2$ برطرف شود، با این حال، سایر گیرنده‌های 5HT نیز ممکن است دخیل باشند. برخلاف MH، در درمان این سندرم، دنترولن ارزشی ندارد.

NMS بیشتر ایدیوسنکراتیک بوده و قابل پیش‌بینی نیست. به نظر می‌رسد با حساسیت شدت یافته برخی افراد به علائم پارکینسون ناشی از داروهای ضدسایکوز مسدودکننده $D_2$، همراه باشد. MH با نقص ژنتیکی در کانال کلسیمی RyR1 شبکه سارکوپلاسمی عضله اسکلتی همراه است که با تجویز داروهای زمینه‌ساز این بیماری اجازه می‌دهد کلسیم به صورت کنترل نشده از شبکه سارکوپلاسمی آزاد شود (فصل ۲۷ را ببینید).

1- Neuroleptic malignant syndrome

2- Malignant hyperthermia

یافت نشده‌اند فعالیت مداوم گیرنده‌های 5-HT نقش مؤثری در چنین آسیب هایی ایفا نموده است. به نوعی که مسدودکننده‌های $5\text{-HT}_2$ اسپاسم عضلات اسکلتی را به دنبال این نوع آسیب‌ها ایجاد می‌کند، کم می‌کند.

۲. دستگاه تنفس ــ سروتونین در افراد سالم اثر تحریک‌کنندگی مستقیم اندکی از طریق رسپتور $5HT_{2A}$ بر عضله صاف برونشیولی دارد. هم چنین به نظر می‌رسد سروتونین رهاسازی استیل کولین از پایانه اعصاب واگ برونشی را تسهیل کند. در مبتلایان به سندرم کارسینوئید، حملات تنگی برونش‌ها در پاسخ به سطوح افزایش یافته این آمین یا پپتیدهای آزاد شده از این تومور رخ می‌دهند. همچنین، سروتونین ممکن است در نتیجه رفلکس گیرنده‌های شیمیایی یا تحریک پایانه‌های عصبی حسی برونش‌ها، سبب هیپرونتیلاسیون شود.

۳. دستگاه قلبی ـ عروقی ــ سروتونین مستقیماً سبب انقباض عضله صاف عروقی می‌شود که این عمل عمدتاً از طریق گیرنده‌های $5\text{-HT}_2$ صورت می‌گیرد. در انسان، سروتونین یک تنگ‌کننده عروقی قوی است، به جز در عضله اسکلتی و قلب که عروق خونی را گشاد می‌کند.

حداقل بخشی از این اتساع عروقی ناشی از 5-HT نیاز به حضور سلول‌های اندوتلیال عروقی دارد. عروق کرونر، با آسیب اندوتلیوم و به واسطه 5-HT تنگ می‌شوند. همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، سروتونین می‌تواند با فعال‌کردن گیرنده‌های $5\text{-HT}_3$ در پایانه‌های عصبی گیرنده‌های شیمیایی، سبب برادی‌کاردی رفلکسی شود. به دنبال تزریق سروتونین در حیوانات آزمایشگاهی، اغلب یک پاسخ ۳ مرحله‌ای در فشارخون مشاهده می‌شود. ابتدا به علت پاسخ گیرنده‌های شیمیایی ضربان قلب، برون‌ده قلبی و فشارخون کاهش می‌یابد. سپس فشارخون در نتیجه تنگی عروقی افزایش می‌یابد. در مرحله سوم مجدداً فشارخون کاهش می‌یابد که به علت اتساع عروق تغذیه‌کننده عضلات اسکلتی است. در مقابل عروق ریوی و کلیوی به نظر می‌رسد حساسیت ویژه‌ای به عمل تنگ‌کنندگی عروق سروتونین داشته باشند.

مطالعه بر روی موش Knockout نشان می‌دهد که اثرگذاری سروتونین بر گیرنده‌های $5\text{-HT}_{1A}$، $5\text{-HT}_2$ و $5\text{-HT}_4$ در تکامل قلب نرمال در جنین ضروری می‌باشد. از سوی دیگر مواجهه طولانی‌مدت بالغین با آگونیست‌های $5\text{-HT}_{2B}$ سبب مشکلات دریچه قلبی می‌شوند و موش‌های بالغی که فاقد ژن گیرنده $5\text{-HT}_{2B}$ از مشکلات قلبی در امان می‌باشند. همچنین مطالعات اولیه حاکی از آن است که آنتاگونیست‌های $5\text{-HT}_{2B}$ می‌توانند از پیشرفت فشارخون ریوی در حیوانات آزمایشگاهی جلوگیری کنند.

سروتونین وریدها را نیز منقبض می‌کند و به نظر

جدول ۴-۱۶ ویژگی‌های سندرم سروتونین و دیگر سندرم‌های هیپرترمیک

| سندرم | داروهای زمینه‌ای | تظاهر بالینی | درمان[1] |
|---|---|---|---|
| سندرم سروتونین | SSRIها، ضدافسردگی‌های نسل دوم، MAOIها، لینزولید، ترامادول، مپریدین، فنتانیل، اوندانسترون، سوماتریپتان، MDMA، LSD، St. John's wart ginseng | فشارخون بالا، رفلکس‌های بیش از حد لرزش، کلونوس، هیپرترمی، صداهای ناشی از روده‌ای بیش از حد فعال، اسهال، میدریاز، آشفتگی، کوما، که شروع آن‌ها طی چند ساعت است. | **القای خواب (بنزودیازپین‌ها) فلج، لوله‌گذاری و تهویه**، انسداد گیرنده $5\text{-}HT_2$ با سیپروهپتادین یا کلرپرومازین را نیز در نظر بگیرید. |
| سندرم نورولپتیک بدخیم | داروهای آنتی‌سایکوز مسدودکننده $D_2$ | پارکینسون حاد و شدید، فشارخون بالا، هیپرترمی، صداهای روده‌ای طبیعی یا کاهش یافته که شروع آن‌ها بیش از ۳-۱ روز طول می‌کشد. | **دیفن هیدرامین** (تزریقی) خنک‌کردن در صورت بالابودن حرارت بدن، القا خواب با بنزودیازپین‌ها |
| هیپرترمی بدخیم | بیهوش‌کننده‌های استنشاقی، سوکسینیل کولین | هیپرترمی، سفتی عضلانی، فشارخون بالا، تاکی‌کاردی شروع این علائم چند دقیقه طول می‌کشد. | **دانترولن**، خنک‌کردن |

۱. داروهای زمینه‌ای باید فوراً قطع شوند. داروهای خط اول با حروف پررنگ نوشته شده‌اند.

۲. MAOI= مونوآمین اکسیداز؛ MDMA= متیلن دی‌اکسی ـ متامفتامین (اکستازی)؛ SSRI= مهارکننده انتخابی برداشت مجدد سروتونین

می‌رسد تنگی وریدی به علت افزایش پرشدن مویرگ‌ها مسئول گرگرفتگی باشد که به دنبال تجویز سروتونین یا آزادسازی آن از یک تومور کارسینوئید مشاهده می‌گردد. سروتونین اثر کرونوتروپیک و اینوتروپیک مثبت اندکی بر قلب دارد که احتمالاً فاقد اهمیت بالینی است. با این وجود، بالا بودن سطح خونی سروتونین در طولانی‌مدت (که در سندرم کارسینوئید رخ می‌دهد) با تغییرات پاتولوژیکی در اندوکارد همراه است (فیبروپلازی تحت اندوکاردی) که ممکن است به اختلال عملکرد دریچه‌ای یا الکتریکی منجر شود.

سروتونین با فعال‌کردن گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ در سطح پلاکت‌ها، سبب تجمع آن‌ها می‌شود. این پاسخ، برخلاف تجمع پلاکتی القا شده حین تشکیل لخته طبیعی، با آزادسازی سروتونین ذخیره شده در پلاکت‌ها همراه نیست. نقش فیزیولوژیک این اثر روشن نیست.

۴. دستگاه گوارش ــ سروتونین محرک قوی عضلات صاف گوارشی بوده، تونوسیته آنها را افزایش داده و پریستالتیسم را تسهیل می‌نماید. این عمل حاصل اثر مستقیم سروتونین بر گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ عضلات صاف و اثر تحریک‌کنندگی آن بر سلول‌های عقده‌ای واقع در سیستم عصبی روده‌ای است (فصل ۶ را ببینید). گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ و $5\text{-}HT_7$ نیز ممکن است دراین عملکرد پیچیده دخالت داشته باشند. فعال‌شدن گیرنده‌های $5\text{-}HT_4$ در سیستم عصبی روده‌ای سبب افزایش رهاسازی استیل‌کولین شده و بنابراین واسطه اثر تقویت حرکت یا ("Prokinetic") آگونیست‌های انتخابی سروتونین مانند سیزاپراید[1] می‌باشد. این داروها در اختلالات گوارشی متعددی مفیدند (فصل ۶۲ را ببینید). تولید بیش از حد سروتونین (و دیگر مواد) در تومور کارسینوئید با اسهال شدید همراه است. سروتونین اثر اندکی بر ترشحات دستگاه گوارش داشته و اثرات آن عموماً مهاری است.

۵. عضله اسکلتی و چشم ــ گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ در غشا عضلات اسکلتی واقعند اما نقش فیزیولوژیک آنها ناشناخته است. **سندرم سروتونین** حالتی است که با تجویز مهارکننده‌های MAO همراه با آگونیست‌های سروتونین به خصوص ضدافسردگی‌ها از دسته مهارکننده‌های انتخابی برداشت مجدد سروتونین (SSRIها، فصل ۳۰ را ببینید) ایجاد می‌شود. اگر چه هیپرترمی سندرم سروتونین از انقباض بیش از حد عضله حاصل می‌شود، اما احتمالاً سندرم سروتونین ناشی از اثر این داروها بر سیستم عصبی مرکزی می‌باشد (جدول ۴-۱۶، و کادر سندرم سروتونین و سندرم‌های مشابه را نیز ببینید).

مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی گلوکوم نشان می‌دهد که آگونیست‌های $5\text{-}HT_{2A}$ فشار داخل چشم را کاهش می‌دهد. این اثر می‌تواند با کتانسرین و سایر آنتاگونیست‌های مشابه گیرنده $5\text{-}HT_2$ مهار شود.

1- Cisapride

## درمان چاقی

گفته شده که بخش اعظمی از دنیا اپیدمی چاقی را تجربه می‌کنند. این اظهارنظر برپایه آمارهایی است که نشان می‌دهند که ایالات متحده آمریکا و بسیاری از کشورهای درحال توسعه ۳۰ تا ۴۰ درصد جمعیت دنیا بالاتر از وزن نرمال را دارا می‌باشند و افزایش وزن (به ویژه چربی‌های شکمی) اغلب همراه با سندرم متابولیک و افزایش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی و دیابت همراه است. اگرچه رفتار خوردن پروسه‌ای است که تغییرات آندوکرینی، نوروفیزیولوژیک و سایکولوژیک است که درمان و پیشگیری از چاقی را با چالش مواجه نموده است. اشتیاق شدید علمی و اقتصادی وجود دارد تا درمان فارماکولوژیک چاقی را تقویت نموده و بهبود بخشد.

اگرچه چاقی به عنوان افزایش بافت چربی تعریف می‌شود که امروزه با اندازه‌گیری میزان اندکس توده بدنی (BMI) که برابر BMI= وزن (کیلوگرم) تقسیم بر قد به توان ۲ (به سانتی‌متر) می‌باشد. بر این اساس محدوده طبیعی BMI به میزان ۲۴/۹-۱۸/۵، افزایش وزن ۲۹/۹-۲۵، چاق: ۳۹/۹-۳۰ و چاقی فراگیر (که در معرض خطر بالایی قرار دارند) بالاتر از ۴۰ تعریف می‌شود. برخی از افرادی که توده عضلانی وسیعی دارند ممکن است BMI بالاتر از ۲۵ داشته باشند و چاق نباشند. به هر حال عدد BMI با درجه چاقی مرتبط می‌باشد. فاکتور دومی که حتی ممکن است پیش‌بینی‌کننده بهتری از بیماری‌های قلبی و عروقی باشد نسبت به اندازه‌گیری اتلاف ارتفاع بدن است که در صورتی که این نسبت کمتر از ۰/۵ باشد خطر بیماری‌های قلبی و عروقی کمتر است.

اگرچه علت چاقی را می‌توان به راحتی با دریافت انرژی (کالری رژیم غذایی) که برون‌ده انرژی (متابولیسم استراحت به علاوه ورزش) را افزایش می‌دهد تفسیر کرد، اما فیزیولوژی کنترل وزن بسیار پیچیده است و پاتوفیزیولوژی آن درحال حاضر به‌طور کامل شناخته نشده است. بسیاری از هورمون‌ها و مکانیسم‌ها اشتها و سیری را کنترل می‌کنند. فرآیندهایی نظیر (جذب، تبدیل به چربی و گلیکوژن و غیره) و همچنین برون‌ده نظیر (ترموژنسیس و کار عضلانی) نیز این تنظیمات را برعهده دارند. این واقعیت که بسیاری از هورمون‌ها اشتها را کاهش می‌دهند (جدول ۴-۱۶ را ببینید) می‌تواند اهداف درمانی بسیار زیادی را پیشنهاد کند اما علیرغم شناخت این فرآیندها هنوز درمان فارماکولوژیکی که بتواند میزان وزن را بیش از ۱۰ درصد در یک سال کاهش دهد شناخته نشده است. علاوه بر این جنبه‌های روانی، روان‌شناختی پدیده خوردن بسیار با اهمیت است که مستقل از فرآیندهای فیزیولوژیک خوردن می‌باشد. در مقابل جراحی باریاتریک که موجب کاهش وزن می‌شود به سرعت سبب کاهش وزن ۱۰ تا ۴۰ درصدی وزن می‌شود. علاوه بر آن جراحی‌هایی که معده و قسمت فوقانی روده کوچک را بای‌پس می‌کند به سرعت برخی از علائم سندرم متابولیک را کنترل نموده و وزن را کاهش می‌دهد اما تنها کاهش ۵ تا ۱۰ درصد در وزن سبب کاهش فشارخون و بهبود قند خون می‌شود. فلور گوارشی نیز بر کارایی متابویک مؤثر بوده و تحقیقات در موش پیشنهاد می‌کنند که تغییر در فلور سبب کاهش یا افزایش وزن می‌شود.

در حدود ۱۵ سال قبل اغلب سرکوب‌کننده‌های اشتها آگونیست‌های $5\text{-}HT_2$ نظیر فن‌فلورامین و دکس‌فن‌فلورامین مورد استفاده قرار می‌گرفته است، همچنین در ترکیب با فنترامین به صورت فن ـ فن و دکس ـ فن که تا حدودی مؤثر نیز بوده‌اند و مورد استفاده قرار می‌گرفته است. به هر حال این آگونیست‌های $5\text{-}HT_2$ سبب هایپرتانسیون ریوی و نقص دریچه قلبی شده و مصرف آن‌ها قطع شده است.

سایر داروهایی که هنوز در ایالات متحده آمریکا و سایر کشورها در دسترس هستند شامل فنیل‌پروپانول آمین، بنزفتامین، آمفتامین، متامفتامین، فنترمین، دی‌اتیل پروپیون، مازیندول و فندیمترازین می‌باشد. این داروها تماماً مقلدهای آمفتامین بوده و تماماً سرکوب‌کننده مرکز اشتها بودند. بسیاری از آنها تنها در هفته‌های اولیه درمان مؤثر می‌باشند. سمیت آنها بسیار شدید بوده و شامل هایپرتانسیون (با افزایش خطر هموراژی مغزی) و اعتیاد می‌باشد.

**ارلیستات** و **لوکاسرین** که تنها داروهای غیرآمفتامینی هستند که در ایالات متحده آمریکا در درمان چاقی مصرف می‌شوند. به علاوه یک ترکیب دارویی که حاوی فن‌ترامین و توپیرامات (Qsymia) وجود دارد که به تازگی به تأیید رسیده است. این داروها به‌طور جدی مطالعه شده و در جدول ۵-۱۶ لیست شده‌اند. کارآزمایی‌های بالینی فاز ۴ پیشنهاد می‌کنند که تمام سه ترکیب یاد شده به مدت یک سال از آغاز درمان مؤثر واقع شده‌اند و احتمالاً از ترکیبات آمفتامینی بی‌خطرتر هستند. اما به هر حال این ترکیبات بیش از ۵ تا ۱۰ درصد کاهش وزن را سبب نمی‌شوند. ترکیب نالتروکسان و بوپروپیون (Contrave) نیز به تأیید رسیده که به نظر مفید است. سیبوترامین و ریمونابانت برای چندین سال مؤثر بوده‌اند اما به دلیل بروز خطرات قلبی و عروقی منع مصرف پیدا کردند.

به‌دلیل کارآیی کم داروهای موجود و سمیت آنها، تحقیقات همچنان ادامه داشته (برخی از داروها کاربردهای دیگری داشته اما کاهش وزن آنها نیز بسیار مشخص است که در جدول ۵-۱۶ لیست شده‌اند). به‌دلیل مکانیسم‌های پیچیده‌فیزیولوژیک حاکم بر وزن بدن به‌نظر می‌رسد داروهایی که بتوانند چندین مکانیسم را به‌طور همزمان مهار کنند در این زمینه مفید واقع شوند.

جدول ۵-۱۶ داروهای ضد چاقی جدید و اثرات آنها

| | ارلیستات | لورکاسرین | فنترامین + توپیرامات |
|---|---|---|---|
| اندام هدف | روده | سیستم عصبی مرکزی | سیستم عصبی مرکزی |
| مولکول هدف | لیپاز گوارشی | گیرنده $5\text{-HT}_{2C}$ | ترکیب شبه‌آمفتامینی (فنترامین) ناشناخته (توپیرامات) |
| مکانیسم اثر | کاهش جذب چربی‌ها | کاهش اشتها | کاهش اشتها |
| سمیت | تکرر در مدفوع، مدفوع چرب Flatulence | سردرد، تومورزایی درت | دهان خشک، پاراستزی، یبوست، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی |
| دوزاژ | ۱۲۰-۶۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز | ۲۰-۱۰ میلی‌گرم ۴ بار در روز | ۳/۷۵ تا ۱۵/۲۳ تا ۹۲ چهار بار در روز (فنترامین/توپیرامات) |
| فراهمی و دسترسی به دارو | بدون نیاز به نسخه | نیاز به تجویز نسخه | نیاز به تجویز نسخه |

# فارماکولوژی بالینی سروتونین

## آگونیست‌های سروتونین

سروتونین هیچ کاربرد بالینی به عنوان دارو ندارد. با این وجود، ارزشمندبودن چندین آگونیست انتخابی زیر گروه‌های گیرنده، اثبات شده است. **بوسپیرون**[1] یک آگونیست $5\text{-HT}_{1A}$ است که به خاطر سودمندی آن به عنوان یک ضد اضطراب غیر بنزودیازپینی توجه زیادی به خود جلب کرده است (فصل ۲۲ را ببینید). سرکوب اشتها به نظر می‌رسد که با اثر آگونیستی بر گیرنده $5\text{-HT}_{2C}$ در سیستم عصبی مرکزی همراه است. **دکسفن‌فلورامین**[2]، یک آنتاگونیست 5-HT دیگر، به طور گسترده به عنوان یک سرکوب‌کننده اشتها مورد استفاده قرار می‌گرفت اما به خاطر سمیتش بر دریچه‌های قلب کنار گذاشته شد. به نظر می‌رسد سرکوب اشتها با عمل این آگونیست در سطح گیرنده‌های $5\text{-HT}_{2C}$ در سیستم عصبی مرکزی ارتباط داشته باشد. لورکاسرین[3] یک آگونیست $5\text{-HT}_{2C}$ است که اخیراً توسط FDA تأیید شده است (کادر درمان چاقی را ببینید).

## آگونیست‌های $5\text{-HT}_{1D/1B}$ و سردرد میگرنی

آگونیست‌های $5\text{-HT}_{1D/1B}$ **(تریپتان‌ها)**[4]، برای مثال، **سوماتریپتان**[5] تقریباً به طور انحصاری در سردرد میگرنی مورد استفاده قرار می‌گیرند. میگرن در فرم "کلاسیکش" با یک اورا به مدت متغیر، مشخص می‌شود که ممکن است تهوع، استفراغ، و اسکوتوم‌های بینایی یا حتی از دست‌دادن دید در یک نیمه از میدان بینایی و اختلالات تکلم را نیز در بر بگیرد، سپس با یک سردرد شدید ضربان‌دار یک‌طرفه که چند ساعت تا ۲-۱ روز طول می‌کشد، ادامه می‌یابد. میگرن، معمولی، فاقد فاز اورا می‌باشد اما سردرد آن مشابه فرم کلاسیک است. پس از یک قرن مطالعه مستمر، یافته‌ها در مورد پاتوفیزیولوژی میگرن هنوز اندک و بحث‌برانگیز می‌باشند. گرچه الگوی علائم و طول دوره علائم اولیه آن و سردرد بیماران مختلف، به طور مشخصی متفاوت است اما شدت سردرد میگرنی در اکثر موارد دلیل منطقی جهت درمان تهاجمی است.

میگرن، شاخه‌های عصب تری‌ژمینال در شریان‌های داخل جمجمه‌ای (و احتمالاً خارج جمجمه‌ای) را درگیر می‌کند. این اعصاب ناقل‌های عصبی پپتیدی به خصوص **پپتید مربوط به ژن کلسی‌تونین**[6] (CGRP، فصل ۱۷ را ببینید) آزاد می‌کنند. CGRP یک متسع‌کننده عروقی قوی است. ماده P و نوروکینین A نیز ممکن است دخیل باشند. به نظر می‌رسد خروج پلاسما و پروتئین‌های پلاسما از خون به فضای اطراف عروقی ویژگی مشترک مدل‌های حیوانی میگرن و نمونه‌های بیوپسی مبتلایان به میگرن بوده و احتمالاً این اثر نمایانگر عملکرد این نوروپپتیدها بر عروق می‌باشد. کشش مکانیکی حاصل از این ادم دور عروقی ممکن است اولین علت فعال‌شدن پایانه‌های عصبی در سخت‌شامه باشد. گاهی شروع سردرد با افزایش قابل توجه دامنه نبض شریان تمپورال همراه است و نیز گاهی رفع درد با تجویز داروهای مؤثر با از بین‌رفتن نبض این شریان همراهی دارد.

مکانیسم عمل داروهای مورد استفاده در میگرن به خوبی شناخته نشده است. بخشی از آن به این دلیل است که گروه‌های دارویی با اعمال بسیار متنوع در کنترل میگرن، کاربرد دارند. این

1- Buspirone
2- Dexfenfluramine
3- Lorcaserin
4- Triptans
5- Sumatriptan
6- Calcitonin gene-related peptide

داروها علاوه بر تریپتان‌ها آلکالوئیدهای آرگوت، داروهای مسکن ضدالتهابی غیراستروئیدی، مسدودکننده‌های گیرنده‌ای $\beta$ آدرنرژیک، مسدودکننده‌های کانال کلسیم ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، SSRIها و چندین داروی ضدتشنج را نیز در بر می‌گیرند. به علاوه، بعضی از این گروه‌های دارویی تنها جهت پروفیلاکسی مفیدند و در حملات حاد تأثیری ندارند.

دو فرضیه عمده در مورد اعمال این داروها پیشنهاد شده است. اول این که، تریپتان‌ها آلکالوئیدهای ارگوت و ضدافسردگی‌ها ممکن است گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1D/1B}$ در پایانه‌های پیش‌سیناپسی عصب تری‌ژمینال را فعال کرده و رهاسازی پپتیدهای متسع‌کننده عروقی را مهار نمایند. داروهای ضد تشنج نیز ممکن است فعالیت بیش از حد این پایانه‌ها را سرکوب کنند. دوم این که، اعمال تنگ‌کنندگی عروقی آگونیست‌های مستقیم 5-HT (تریپتان‌ها و ارگوت) ممکن است مانع اتساع عروقی و کشش پایانه‌های درد شود. ممکن است در مورد بعضی داروها هر دو مکانیسم صادق باشد.

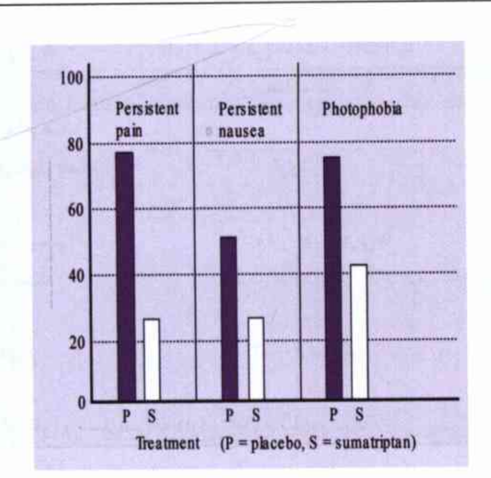
سوماتریپتان و هم خانواده‌های آن در حال حاضر درمان خط اول حملات حاد و شدید میگرن در اکثر بیماران هستند (شکل ۳-۱۶). با این وجود، این داروها نباید در بیماران در معرض خطر بیماری عروق کرونر مورد استفاده قرار گیرند. ضددردهای ضدالتهابی مانند آسپیرین و ایبوپروفن اغلب در کنترل درد میگرنی مفیدند. به ندرت، تزریق اوپیوئیدها ممکن است در موارد مقاوم مورد نیاز باشد. در مورد بیمارانی که تهوع و استفراغ شدید دارند، متوکلوپرامید تزریقی می‌تواند کمک‌کننده باشد.

سوماتریپتان و دیگر تریپتان‌ها، آگونیست‌های انتخابی گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1D}$ و $5\text{-}HT_{1B}$ هستند. شباهت ساختاری تریپتان‌ها به سروتونین در ساختار زیر قابل‌مشاهده است. این نوع از گیرنده‌ها در عروق مغز و مننژ یافت شده و سبب تنگی عروق می‌شوند. این گیرنده‌ها در نورون‌ها نیز یافت شده و احتمالاً به عنوان گیرنده‌های پیش سیناپسی مهاری عمل می‌کنند.

$$CH_3-NH-SO_2-CH_2-[\text{indole}]-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$$

**Sumatriptan**

کارآیی همهٔ آگونیست‌های تریپتانی $5\text{-}HT_1$ در میگرن برابر با همدیگر و برابر یا بیش از دیگر درمان‌های دارویی فوری مانند




**شکل ۳-۱۶.** اثرات سوماتریپتان (۷۳۴ بیمار) یا دارونما (۳۷۰ بیمار) بر علایم سردردهای حاد میگرنی ۶۰ دقیقه پس از تجویز زیرپوستی 6mg از دارو. همه تفاوت‌ها بین سوماتوتریپتان و دارونما از لحاظ آماری، معنی‌دار می‌باشد.

آلکالوئیدهای ارگوت تزریقی، خوراکی یا رکتال است. فارماکوکینتیک تریپتان‌ها در جدول ۶-۱۶ آمده است. اکثر عوارض جانبی آن‌ها خفیف بوده و شامل تغییر در حس‌ها (احساس خارش، گرما و غیره)، گیجی، ضعف عضلانی، درد گردن و در مورد سوماتریپتان تزریقی واکنش‌های ایجاد شده در محل تزریق می‌باشد. احساس ناراحتی در قفسهٔ سینه در ۵-۱٪ بیماران رخ می‌دهد، درد قفسه سینه نیز گزارش شده است که احتمالاً به دلیل توانایی این داروها در ایجاد اسپاسم عروق کرونر است. بنابراین این داروها در مبتلایان به بیماری عروق کرونر و نیز مبتلایان به آنژین ممنوعیت مصرف دارند. از دیگر معایب تریپتان‌ها این است که طول اثر آن‌ها (به خصوص آلموتریپتان[1]، سوماتریپتان[2]، ریزاتریپتان[3]، زولمیتریپتان[4]، جدول ۶-۱۶) اغلب، کوتاه‌تر از مدت سردرد است. در نتیجه، چندین نوبت از آن‌ها در یک حمله میگرن طولانی مدت ممکن است مورد نیاز باشد اما عوارض جانبی آن‌ها حداکثر مقدار تجویزی روزانه را محدود می‌نماید. به علاوه، این داروها گران هستند. ناراتریپتان[5] و التریپان[6] در مبتلایان به اختلال کبدی یا کلیوی شدید یا سندرم‌های عروق محیطی، فوروATریپتان[7] در مبتلایان به بیماری

1- Almotriptan
2- Sumatotriptan
3- Rizatriptan
4- Zolmitriptan
5- Naratriptan
6- Eletripan
7- Frovatripten

جدول ۶-۱۶ فارماکوکینتیک تریپتان‌ها

| دارو | شیوه استفاده | زمان شروع اثر (ساعت) | مقدار تجویزی در یک نوبت (میلی‌گرم) | حداکثر مقدار روزانه (میلی‌گرم) | نیمه‌عمر (ساعت) |
|---|---|---|---|---|---|
| آلموتریپتان | خوراکی | ۲/۶ | ۶/۲۵-۱۲/۵ | ۲۵ | ۳/۳ |
| التریپتان | خوراکی | ۲ | ۲۰-۴۰ | ۸۰ | ۴ |
| فرو‌واتریپتان | خوراکی | ۳ | ۲/۵ | ۷/۵ | ۲۷ |
| ناراتریپتان | خوراکی | ۲ | ۱-۲/۵ | ۵ | ۵/۵ |
| ریزاتریپتان | خوراکی | ۱-۲/۵ | ۵-۱۰ | ۳۰ | ۲ |
| سوماتریپتان | خوراکی، از راه بینی، زیرجلدی، رکتال | ۱/۵ (۰/۲ در زیرجلدی) | ۲۵-۱۰۰ (خوراکی) ۲۰ از راه بینی، ۶ زیرجلدی، ۲۵ رکتال | ۲۰۰ | ۲ |
| زولمیتریپتان | خوراکی، از راه بینی | ۱/۵-۳ | ۲/۵-۵ | ۱۰ | ۲/۸ |

عروق محیطی و زولمیتریپتان در مبتلایان به سندرم ولف - پارکینسون - وایت ممنوعیت مصرف دارند. تریپتان‌های با نام تجاری بسیار گران بوده بنابراین بایستی در صورت امکان از سوماتریپتان ژنریک استفاده کرد.

مشخص شده است که **پروپرانولول، آمی‌تریپتیلین** و برخی از مسدودکننده‌های کانال کلسیم در پروفیلاکسی میگرن در بعضی از بیماران مؤثرند. این داروها در درمان میگرن حاد ارزشی ندارند. اخیراً مشخص شده است که ضدتشنج‌هایی چون اسید والپروئیک و توپیرامات (فصل ۲۴ را ببینید) در پروفیلاکسی میگرن در بسیاری از مبتلایان کارآیی دارند. **فلوناریزین**[1] یک مسدودکننده کانال کلسیم است که در اروپا مورد استفاده قرار می‌گیرد. براساس گزارشات کارآزمایی‌های بالینی، این دارو شدت حملات حاد را به طور مؤثری کاهش داده و از عود مجدد آنها جلوگیری می‌کند. **وراپامیل**[2] به نظر می‌رسد کارآیی متوسطی در پروفیلاکسی میگرن داشته باشد.

### سایر آگونیست‌های سروتونین که کاربرد بالینی دارند

**سیزاپراید**[3]، یک آگونیست $5\text{-}HT_4$ است که در درمان رفلاکس معدی - مروی و اختلالات حرکتی مورد استفاده قرار می‌گرفت. در حال حاضر این دارو به دلیل سمیتش تنها جهت موارد مصرف خاص در ایالات متحده در دسترس است. **تگاسرود**[4] یک آگونیست نسبی $5\text{-}HT_4$ است که در درمان سندرم روده تحریک‌پذیری که همراه با یبوست باشد، استفاده می‌گردد. این داروها در فصل ۶۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

ترکیباتی چون فلوکستین[5] و دیگر SSRIها که با مسدودکردن برداشت مجدد این ناقل، انتقال سروتونرژیک را تعدیل می‌کنند، از پرمصرف‌ترین داروهای درمان افسردگی و اختلالات مشابه می‌باشند. این داروها در فصل ۳۰ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

## آنتاگونیست‌های سروتونین

اعمال سروتونین نیز مانند هیستیدین می‌تواند به شیوه‌های متعدد آنتاگونیزه شود. این آنتاگونیسم در موارد نادری که تومور کارسینوئید دارند واضحاً دلخواه بوده و در بعضی شرایط دیگر نیز ممکن است ارزشمند باشد.

همان گونه که بیش از این ذکر شد، سنتز سروتونین توسط $P$ - کلروفنیل آلانین و $P$ - کلروآمفتامین قابل مهار است. با وجود این، این داروها برای استفاده عمومی بیش از حد سمی هستند. ذخیره سروتونین با استفاده از رزپین مهار می‌شود اما اثرات سمپاتیک این دارو (فصل ۱۱ را ببینید) و سطح بالای سروتونین در گردش که حاصل آزادسازی ذخایر آن است مانع استفاده از رزرپین در کارسینوئید می‌شود. بنابراین، انسداد گیرنده، راهکار درمانی اصلیِ در شرایطی است که میزان سروتونین افزایش یافته است.

## آنتاگونیست‌های گیرنده سروتونین

داروهای متعددی که بر سایر گیرنده‌ها (مانند گیرنده‌های $\alpha$

1- Flunarizine
2- Verapamil
3- Cisapride
4- Tegaserod
5- Fluoxetine

آدرنرژیک، گیرنده‌های هیستامینی $H_1$) عمل می‌کنند، اثرات مسدودکننده گیرنده سروتونین را نیز دارند. **فنوکسی‌بنزامین**[1] (فصل ۱۰ را ببینید) عمل مسدودکنندگی طولانی مدتی در سطح گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ دارد. به علاوه، آلکالوئیدهای ارگوت که در قسمت قبل شرح داده شدند، در سطح گیرنده‌های سروتونین، آگونیست‌های نسبی هستند.

**سیپروهپتادین**[2] که از نظر ساختار شیمیایی شبیهٔ داروهای آنتی‌هیستامین فنوتیازینی است، مسدودکننده قدرتمند گیرنده $H_1$ و نیز $5\text{-}HT_2$ است. اعمال سیپروهپتادین با توجه به میل ترکیبی آن به گیرنده‌های هیستامینی $H_1$ و گیرنده سروتونین، قابل پیش‌بینی است. این دارو از اثر این دو آمین بر عضله صاف جلوگیری کرده اما بر ترشح معدی ناشی از هیستامین بی‌تأثیر است. هم چنین سیپروهپتادین اثرات ضد موسکارینی چشمگیری داشته و سبب خواب‌آلودگی می‌شود.

کاربردهای بالینی عمده سیپروهپتادین، درمان تظاهرات عضله صاف تومور کارسینوئید و کهیر ناشی از سرما است. مقدار تجویزی معمول آن در بالغین ۱۲–۱۶mg/d در سه یا ۴ نوبت است. این دارو در سندرم سروتونین تا حدودی ارزشمند است اما از آنجا که تنها به فرم قرص موجود است، در بیماران ناهوشیار باید خرد شده و از راه لوله وارد معده شود.

به نظر می‌رسد این دارو سبب کاهش اسپاسم عضلانی به دنبال آسیب به عصب نخاعی می‌شود که به علت اثر بر گیرنده $5\text{-}HT_{2C}$ بوده و سبب کاهش جریان کلسیم (که منجر به اسپاسم می‌شود) می‌گردد. برخی مشاهدات کارآیی آن را در تحریک اشتها در سرطان پیشنهاد می‌کنند اما کارآزمایی‌های بالینی تأثیرات آن را تأیید نکرده‌اند.

**کتانسرین**[3] گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ در عضله صاف و سایر بافت‌ها را مسدود کرده و گزارشی از فعالیت آنتاگونیستی آن در سطح دیگر گیرنده‌های 5-HT یا $H_1$ وجود ندارد یا اندک است. با این وجود، این دارو گیرنده‌های $\alpha_1$ آدرنرژیک عروقی را به شدت مسدود می‌نماید. کتانسرین، گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ پلاکت‌ها را مسدود کرده و تجمع پلاکتی ناشی از سروتونین را آنتاگونیزه می‌نماید. در مکانیسم ایجاد افت فشارخون توسط کتانسرین احتمالاً انسداد گیرنده‌های $\alpha_1$ آدرنرژیک بیشتر از $5\text{-}HT_2$ دخیل هستند. کتانسرین جهت درمان فشارخون بالا و شرایط وازواسپاستیک در اروپا در دسترس است اما در ایالات متحده آمریکا تایید نشده است.

**ریتانسرین**[4]، دیگر آنتاگونیست $5\text{-}HT_2$، عمل مسدودکنندگی $\alpha$ اندکی داشته یا فاقد آن است. گزارش شده است که این دارو احتمالاً با تغییر عملکرد پلاکتی زمان خونریزی را تغییر داده و ساخت ترومبوکسان را کاهش می‌دهد.

**اوندانسترون**[5]، نمونه بارز آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_3$ است. این دارو و آنالوگ‌های آن در جلوگیری از تهوع و استفراغ ناشی از جراحی و شیمی درمانی سرطان بسیار اهمیت دارند. این اثرات در فصل ۶۲ شرح داده شده است.

با توجه به اثرات متنوع سروتونین و ماهیت ناهمگون گیرنده‌های 5-HT می‌توان ثابت کرد سایر آنتاگونیست‌های انتخابی 5-HT نیز از نظر بالینی مفید خواهند بود.

## ■ آلکالوئیدهای ارگوت

آلکالوئیدهای ارگوت، توسط قارچ Claviceps purpurea ساخته می‌شود که در محیط مرطوب غلات (به خصوص چاودار[6]) در حال رشد یا انبار شده را فاسد می‌کند. این قارچ علاوه بر ساخت یک یا چند آلکالوئید ارگوت، هیستامین، استیل کولین، تیرآمین، سایر فرآورده‌هایی که از نظر بیولوژیک فعالند را نیز سنتز می‌کند. این آلکالوئیدها بر گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک، دوپامین، $5\text{-}HT_1$ و احتمالاً دیگر انواع گیرنده‌ها مؤثرند. آلکالوئیدهای مشابهی توسط قارچ‌هایی که انگل تعدادی از گیاهان شبه علف دیگر هستند، تولید می‌گردد.

مصرف اتفاقی آلکالوئیدهای ارگوت در غلات آلوده با توجه به شرح اپیدمی‌های مسمومیت با ارگوت (**آرگوتیسم**[7])، به بیش از ۲۰۰۰ سال پیش بر می‌گردد. برجسته‌ترین اثرات مسمومیت عبارتند از: دمانس همراه با توهم‌های خوشایند (Florid)، وازواسپاسم طولانی که ممکن است سبب گانگرن شود و تحریک عضله صاف رحم در حاملگی که ممکن است به سقط جنین منجر شود. در قرون وسطی، مسمومیت با ارگوت، آتش آنتونی مقدس خوانده می‌شد، که در رفع درد سوزشی ایسکمی وازواسپاستیک از او کمک می‌خواستند. اپی‌دمی‌های قابل شناسایی مسمومیت با ارگوت گهگاه در قرون جدید نیز رخ داده‌اند (کادر: مسمومیت با ارگوت صرفاً یک بیماری قدیمی نیست، را ببینید). این مسئله بازرسی مداوم تمام غلاتی که برای تهیه غذا استفاده می‌شود را ضروری می‌نماید. مسمومیت حیوانات چرنده در بسیاری از مناطق شایع است زیرا این قارچ‌ها ممکن است بر علف‌های چراگاهها نیز رشد کنند.

---

1- Phenoxybenzamine
2- Cyproheptadine
3- Ketanserin
4- Ritanserin
5- Ondansetron
6- Rye
7- Ergotism

## مسمومیت با ارگوت، صرفاً یک بیماری قدیمی نیست:

همان گونه که در متن ذکر شد، مشخص شده است که اپیدمی‌های ارگوتیسم یا مسمومیت با غلات آلوده به ارگوت، گهگاه در زمان‌های قدیم و نیز در طی قرون وسطی رخ داده‌اند بی‌نظمی ایجاد شده در نتیجه رخداد همزمان درد سوزاننده، گانگرن، توهم، تشنج و سقط در جامعه‌ای که تمام یا اکثر مردم آن به ساحری قوای شیطانی و مجازات‌های ماوراءالطبیعه مردم به خاطر گناهانشان معتقد بودند، به سادگی قابل تصور است. متأسفانه چنین اعتقاداتی در حال حاضر نامعمول است. با این وجود، ارگوتیسم هنوز از بین نرفته است. نمایش قانع‌کننده‌ای از اپیدمی ارگوتیسم در سال ۱۹۵۱ در روستای کوچک Pont-saint-Espirt فرانسه رخ داد. این واقعه در سال ۱۹۵۱ در مجله پزشکی بریتانیا (Gabbai و دیگران ۱۹۵۱) و پس از آن در سایر کتب (fuller، ۱۹۶۸) ذکر شده است. صدها تن به دنبال خوردن نان حاصل از خمیر آلوده به علائم توهم، تشنج و ایسکمی دچار شدند و چندین نفر نیز در اثر این علائم جان خود را از دست دادند. حتی در سال‌های اخیر نیز که فقر، خشکسالی یا ناتوانی سبب استفاده از غلات آلوده شده است، وقایع مشابهی رخ داده‌اند. مسمومیت با ارگوت که ناشی خوددرمانی بیش از حد با ترکیبات دارویی ارگوت است، نیز هنوز گاهی گزارش می‌شود.

علاوه بر اثراتی که ذکر شد، آلکالوئیدهای ارگوت اثرات متنوع دیگری نیز بر سیستم عصبی مرکزی و محیطی اعمال می‌کنند. تحلیل دقیق رابطه ساختار ـ عملکرد و تغییرات نیمه صناعی مناسب در آنها سبب ساخت تعداد فراوانی از داروها در حیطه آزمایشگاهی و بالینی شده است.

## فارماکولوژی پایه آلکالوئیدهای ارگوت

### شیمی و فارماکوکینتیک

۲ خانواده عمده از ترکیباتی که دارای هسته **ارگولینی**[1] ۴ حلقه‌ای هستند را می‌توان شناسایی کرد: آلکالوئیدهای آمینی و آلکالوئیدهای پپتیدی (جدول ۷-۱۶). در هر دو گروه داروهایی یافت می‌شود که از نظر درمانی و سمیت اهمیت دارند.

آلکالوئیدهای ارگوت جذب متغیری از دستگاه گوارش دارند. مقدار ارگوتامین خوراکی حدوداً ۱۰ برابر مقدار داخل عضلانی آن است اما سرعت جذب و حداکثر سطح خونی آن به دنبال تجویز خوراکی، در صورت مصرف با کافئین افزایش می‌یابد (ادامه مطلب را ببینید). آلکالوئیدهای آمینی از رکتوم و حفره دهان و به صورت آئروسل‌ها استنشاقی نیز جذب می‌شوند جذب آن‌ها به دنبال تزریق داخل عضلانی کند، اما معمولاً قابل اعتماد است. آنالوگ‌های نیمه‌صناعی نظیر بروموکریپتین[2] و مشتق آمینی کابرگولین[3] به خوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند.

آلکالوئیدهای ارگوت به شدت در بدن متابولیزه می‌شوند. متابولیت‌های اولیه آنها در حلقه A هیدروکسیله می‌شوند، آلکالوئیدهای پپتیدی نیز در بخش پپتیدی خود دستخوش تغییر می‌شوند.

### فارماکودینامیک

#### A. مکانیسم عمل

آلکالوئیدهای ارگوت بر انواع متعددی از گیرنده‌ها عمل می‌کند. همان طور که با محدوده رنگی در جدول ۷-۱۶ نشان داده شده است، هسته هر دو کاته کولامین، (فنیل‌اتیل آمین، بخش چپ)، و 5-HT (ایندول، بخش راست) در ساختار ارگوت قابل تشخیص می‌باشد. اثرات آنها عبارتند از: اعمال آگونیستی، آگونیستی نسبی و آنتاگونیستی در سطح گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک و سروتونین (به‌خصوص $5\text{-}HT_{1A}$ و $5\text{-}HT_{1D}$ کمتر روی $5\text{-}HT_2$ و $5\text{-}HT_3$) و اعمال آگونیستی نسبی در سطح گیرنده‌های دوپامین سیستم عصبی مرکزی (جدول ۸-۱۶). به علاوه بعضی از اعضای خانواده ارگوت میل ترکیبی بالایی برای گیرنده‌های پیش سیناپسی دارند در حالی که سایرین برای گیرنده‌های پس از اتصال انتخابی‌ترند. اثر تحریک‌کنندگی قدرتمندی بر رحم اعمال می‌شود که به نظر می‌رسد با اثرات آگونیستی یا آگونیستی نسبی این داروها در سطح گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ ارتباط نزدیک‌تری داشته باشد. تفاوت‌های ساختاری، انتخابی‌بودن برخی از اعضای این خانواده برای انواع به خصوصی از گیرنده‌ها را افزایش می‌دهد.

#### B. اثر بر اعضا

۱. سیستم عصبی مرکزی. همان گونه که در توصیفات قدیمی ارگوتیسم آمده است، برخی از آلکالوئیدهای طبیعی، توهم‌زاهای قدرتمندی هستند. لیسرژیک اسید دی‌اتیل آمید

1- Ergoline
2- Bromocriptine
3- Cabergoline

**جدول ۷-۱۶ مشتقات عمده ارگولینی آلکالوئیدهای ارگوت**

Amine alkaloids

| | $R_1$ | $R_8$ |
|---|---|---|
| 6-Methylergoline | —H | —H |
| Lysergic acid | —H | —COOH |
| Lysergic acid diethylamide (LSD) | —H | $-C(=O)-N(CH_2-CH_3)_2$ |
| Ergonovine (ergometrine) | —H | $-C(=O)-NHCH(CH_2OH)CH_3$ |

Peptide alkaloids

| | $R_2$ | $R_2'$ | $R_5'$ |
|---|---|---|---|
| Ergotamine[1] | —H | $-CH_3$ | $-CH_2-C_6H_5$ |
| α-Ergocryptine | —H | $-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ |
| Bromocriptine | —Br | $-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ |

۱. دی‌هیدروارگوتامین فاقد پیوند دوگانه کربن ۹ و ۱۰ است.

**جدول ۸-۱۶ اثرات آلکالوئیدهای ارگوت در سطح گیرنده‌های متعدد[1]**

| آلکالوئید ارگوت | گیرنده α آدرنرژیک | گیرنده دوپامین | گیرنده سروتونین ($5HT_2$) | تحریک عضله صاف رحم |
|---|---|---|---|---|
| بروموکریپتین | — | +++ | — | 0 |
| ارگونووین | ++ | — (PA) | +++ | |
| ارگوتامین | — — (PA) | 0 | + (PA) | +++ |
| لیزرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) | 0 | +++ | — — (++ in CNS) | + |
| متی‌سرژید | +/0 | +/0 | — — — (PA) | +/0 |

۱. اثرات آگونیستی با، آنتاگونیستی با ـ و عدم تأثیر با O نشان داده شده‌اند. میل ترکیبی نسبی برای گیرنده با توجه به تعداد علائم + یا ـ تعیین می‌شود. PA به معنی آگونیست نسبی (هم اثرات آگونیستی و هم آنتاگونیستی قابل مشاهده‌اند) است.

(LSD[1]، "اسید") یک ترکیب ارگوت صناعی است که این عمل را به صورت بارز نشان می‌دهد. این دارو در آزمایشگاه به عنوان آنتاگونیست قدرتمند $5\text{-}HT_2$ به کار می‌رود اما برخی شواهد اظهار می‌کنند که اثرات رفتاری آن به واسطه اعمال **آگونیستی** در سطح گیرنده‌های قبل و بعد از اتصال در سیستم عصبی مرکزی رخ می‌دهد. با وجود پژوهش‌های گسترده، هیچ ارزش بالینی برای اثرات برجسته LSD بر سیستم عصبی مرکزی کشف نشده است. سوءمصرف این دارو فراز و نشیب‌هایی داشته است اما هنوز گسترده است. این سوءمصرف در فصل ۳۲ مورد بحث قرار گرفته است.

گیرنده‌های دوپامین در سیستم عصبی مرکزی

1- Lysergic acid diethylamide

نقش‌های مهمی در کنترل خارج هرمی حرکت و تنظیم آزادشدن پرولاکتین از هیپوفیز ایفا می‌کند. اعمال **بروموکریپتین** که یک ارگولین پپتیدی است بر سیستم خارج هرمی، در فصل ۲۸ شرح داده شده است. در میان تمام مشتقات ارگوتی موجود، بروموکریپتین، **کابرگولین**[1] و **پرگولید**[2] برای گیرنده‌های دوپامین هیپوفیز انتخابی‌ترند. این داروها با فعال‌کردن گیرنده‌های دوپامین تنظیم‌کننده، به طور مستقیم ترشح پرولاکتین از سلول‌های هیپوفیز را سرکوب می‌نمایند (فصل ۳۷ را ببینید). داروهای مذکور جهت اتصال به این جایگاه‌ها با خود دوپامین و دیگر آگونیست‌های دوپامین مانند آپومورفین رقابت می‌کنند. این داروها با تمایل زیادی متصل شده و به آرامی از گیرنده جدا می‌شوند.

۲. عضله صاف عروقی. عمل آلکالوئیدهای ارگوت بر عضله صاف عروقی به نوع دارو، گونه و عروق بستگی دارد بنابراین تعمیم اندکی امکان‌پذیر است. غلظت‌های نانومولی آرگوتامین و ترکیبات مشابه، قادر به انقباض اغلب عروق انسانی می‌باشند (شکل ۴-۱۶). این وازواسپاسم طولانی‌مدت می‌باشد. این پاسخ تا حدودی توسط داروهای مسدودکننده $\alpha$ رایج مسدود می‌شود. با این وجود، اثر ارگوتامین با معکوس‌شدن اثر اپی‌نفرین (فصل ۱۰ را ببینید) و مهار پاسخ به دیگر آگونیست‌های $\alpha$ همراه است. این اثر دوگانه نمایانگر عملکرد آگونیستی نسبی است (جدول ۷-۱۶). از آن جا که ارگوتامین به کندی از گیرنده $\alpha$ جدا می‌شود، اثرات آگونیستی و آنتاگونیستی بسیار طولانی‌مدتی در سطح این گیرنده اعمال می‌کند. هیچ تأثیری بر گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک مشاهده نمی‌شود یا تأثیر آن اندک است.

در حالی که بخش اعظم تنگی عروقی ناشی از آلکالوئیدهای ارگوت را می‌توان به اثرات آگونیستی نسبی آن‌ها در سطح گیرنده‌های $\alpha$ آدرنرژیک نسبت داد، بخشی از آن نیز می‌تواند نتیجه اثرات این داروها در سطح گیرنده‌های 5-HT باشد. ارگوتامین[3]، ارگونووین[4] و متی‌سرژید[5] همگی اثرات آگونیستی نسبی در سطح گیرنده‌های $5\text{-HT}_2$ عروق دارند. ابتدا تصور می‌شد اثر بارز ضد میگرنی ویژه مشتقات ارگوت به اثرات آن‌ها بر گیرنده‌های سروتونین عروقی مربوط باشد. با این وجود فرضیه‌های کنونی بر عمل آن‌ها بر گیرنده‌های 5-HT عصبی پیش اتصالی تأکید می‌کند.

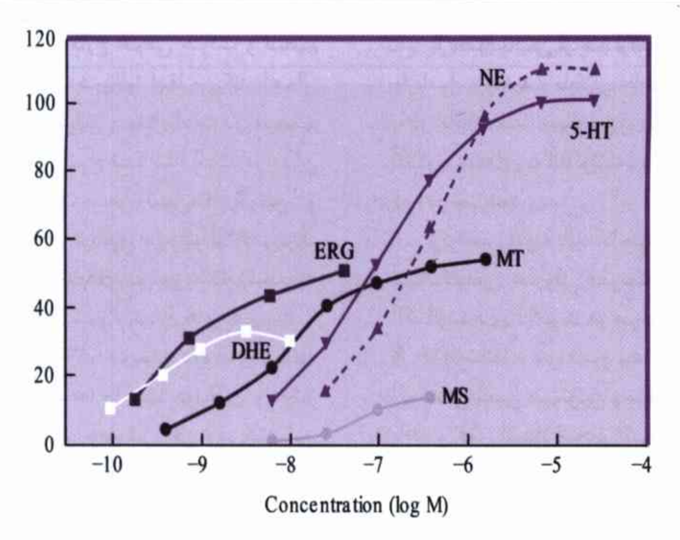
با مصرف بیش از حد ارگوتامین و داروهای مشابه، وازواسپاسم شدید و طولانی حاصل می‌شود (قسمت سمیت را در ادامه مطالب ببینید). این وازواسپاسم به راحتی توسط آنتاگونیست‌های $\alpha$، آنتاگونیست‌های سروتونین یا ترکیب این دو رفع نمی‌شود.

ارگوتامین نمونه بارز آلکالوئیدهای ارگوتی است که عمل تنگ‌کنندگی عروقی قدرتمندی دارند. هیدروژناسیون آلکالوئیدهای ارگوت در موقعیت‌های ۹ و ۱۰ (جدول ۶-۱۶)، مشتقات دی‌هیدرو به وجود می‌آورد که اثرات آگونیستی نسبی سروتونین و منقبض کنندگی عروق کاهش یافته و عمل انسداد انتخابی گیرنده‌های $\alpha$ افزایش یافته‌ای دارند.

۳. عضله صاف رحم. به نظر می‌رسد اثر تحریک‌کنندگی آلکالوئیدهای ارگوت بر رحم، همانند عضله صاف عروقی، ترکیبی از اثرات $\alpha$ آگونیستی، سروتونینی و دیگر آثار باشد. به علاوه، حساسیت رحم به اثرات تحریک‌کنندگی ارگوت به صورت برجسته‌ای طی حاملگی افزایش می‌یابد که احتمالاً به دلیل افزایش غلبه گیرنده‌های $\alpha_1$ با پیشرفت حاملگی است. در نتیجه، رحم در انتهای بارداری حساس‌تر از هر زمان دیگری در حاملگی بوده و نسبت به رحم غیرحامله نیز بسیار حساس‌تر است. ترکیبات ارگوت در مقادیر بسیار کم می‌توانند سبب انقباض و شل‌شدگی ریتمیک رحم شوند. این داروها در غلظت‌های بالاتر، انقباض قدرتمند و طولانی‌مدتی در رحم القا می‌کنند. اگر چه که اکسی‌توسین، یک هورمون پپتیدی، در غالب اوقات بر سایر داروها ارجح است اما ارگونووین در متأثر نمودن رحم انتخابی‌تر از سایر آلکالوئیدهای ارگوت بوده و داروی انتخابی در موارد مصرف این داروها در مامایی محسوب می‌شود.

۴. عضله صاف دیگر اعضا. آلکالوئیدهای ارگوت در اکثر بیماران تأثیر اندکی بر عضله صاف برونشیول‌ها و دستگاه ادراری داشته یا فاقد هرگونه اثر می‌باشند. از طرف دیگر، دستگاه گوارش در اکثر بیماران کاملاً حساس می‌باشد. در بعضی بیماران حتی با مقادیر پایین نیز باعث تهوع، استفراغ و اسهال می‌شود. این اثر با عمل این داروها بر مرکز استفراغ سیستم عصبی مرکزی و گیرنده‌های سروتونین دستگاه گوارشی حاصل می‌شود.

1- Cabergoline
2- Pergolide
3- Egrotamine
4- Ergonovine
5- Methysergide




**شکل ۴-۱۶.** آثار مشتقات ارگوت انقباض بر قطعات ایزوله شده شریان بازیلار (Basilar) انسان که حین جراحی خارج شده‌اند. تمام آلکالوئیدهای ارگوت، آگونیست‌های نسبی بوده و همگی قوی‌تر از نوراپی‌نفرین و سروتونین هستند که آگونیست‌های کاملند هستند. (NE= نوراپی‌نفرین؛ 5-HT= سروتونین؛ ERG= ارگوتامین؛ MT= متیل ارگوتامین؛ DHE= دی‌هیدروارگوتامین؛ MS= متی‌سرژید)

## فارماکولوژی بالینی آلکالوئیدهای ارگوت

### کاربردهای بالینی

با وجود عوارض بسیار این داروها، آلکالوئیدهای ارگوت همچنان به صورت گسترده توسط بیماران مبتلا به سردرد میگرنی یا اختلال عملکرد هیپوفیز و گهگاه در موارد پس از زایمان، مورد مصرف قرار می‌گیرد.

#### A. میگرن

مشتقات ارگوت برای دردهای میگرنی بسیار اختصاصی هستند. این مشتقات در هیچ موقعیت دیگری ضد درد محسوب نمی‌شود. گرچه داروهای تریپتان (که بیش از این شرح داده شدند) توسط اکثر پزشکان و بیماران ترجیح داده می‌شوند، اما درمان سنتی با **ارگوتامین** نیز اگر در مقدمه یک حمله میگرن صورت گیرد کاملاً مؤثر است، تأثیر ارگوتامین با تأخیر در مصرف به صورت پیشرونده‌ای کمتر می‌شود. ارگوتامین تارترات جهت استفاده خوراکی، زیرزبانی، شیاف رکتال و استنشاقی در دسترس است. این دارو جهت تسهیل جذب با کافئین ترکیب شده است (۱۰۰ میلی‌گرم کافئین به ازای هر ۱ میلی‌گرم ارگوتامین تارترات).

تنگی عروقی ناشی از ارگوتامین، با استفاده مکرر از دارو (مثلاً در یک حمله شدید میگرن) طولانی مدت و تجمعی است. بنابراین، بیماران باید دقیقاً آگاه باشند که بیش از ۶ میلی‌گرم از فرآورده خوراکی در هر حمله و بیش از ۱۰ میلی‌گرم آن در یک هفته نمی‌توانند مصرف کنند. در حملات بسیار شدید ارگوتامین تارترات (۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم) می‌تواند به صورت داخل وریدی یا داخل عضلانی تجویز شود. **دی هیدروارگوتامین** (۱-۰/۵ میلی‌گرم داخل وریدی) توسط برخی پزشکان جهت درمان میگرن بسیار مقاوم استفاده می‌گردد. تجویز دی‌هیدروارگوتامین، داخل بینی نیز ممکن است مؤثر باشد. **متی‌سرژید**[1]، که پیش از این جهت پروفیلاکسی از میگرن تجویز می‌گردید، به علت عوارض، از بازار دارویی جمع‌آوری شده است.

#### B. هیپرپرولاکتینمی

افزایش سطوح سرمی پرولاکتین (یکی از هورمون‌های هیپوفیز قدامی)، با تومورهای ترشحی غده هیپوفیز و نیز استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامینی که در مرکز عمل می‌کنند (به خصوص داروهای ضدسایکوز مسدودکننده $D_2$) همراهی دارد. به دلیل اثرات فیدبک منفی، هیپرپرولاکتینمی اغلب با آمنوره و ناباروری در زنان و نیز گالاکتوره در هر دو جنس همراه است. در موارد نادری میزان پرولاکتین در حواشی انتهای دوره حاملگی به شدت افزایش یافته و سبب نارسایی قلبی می‌شود. کابرگولین در درمان این نوع نارسایی با موفقیت عمل می‌کند.

1- Methysergide

**بروموکریپتین** در کاهش سطوح بالای پرولاکتین ناشی از تومورهای هیپوفیز بسیار مؤثر بوده و حتی در برخی موارد با پسرفت تومور همراه است. مقدار تجویزی معمول بروموکریپتین، روزانه ۲/۵ میلی‌گرم در ۲ یا ۳ نوبت است. **کابرگولین** نیز مشابه بروموکریپتین بوده اما قوی‌تر از آن است. همین مقدار بروموکریپتین در سرکوب تولید فیزیولوژیک شیر نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، به دنبال مصرف **بروموکریپتین** یا **پرگولید** (در مورد اخیر پس از زایمان) عوارض جدی قلبی ـ عروقی گزارش شده است و این مورد مصرف کنار رفته است (فصل ۳۷ را ببینید).

### C. خونریزی پس از زایمان

رحم انتهای بارداری به عمل تحریک‌کنندگی ارگوت بسیار حساس است و حتی مقادیر متوسط آن سبب اسپاسم طولانی مدت و قدرتمند عضلات رحم می‌شود که کاملاً خلاف زایمان طبیعی است. بنابراین، مشتقات ارگوت باید تنها جهت کنترل خونریزی رحمی تاخیری (پس از زایمان) مورد استفاده قرار گیرند و هرگز نباید قبل از زایمان تجویز گردند. اکسی‌توسین عامل ترجیحی در کنترل خونریزی پس از زایمان است اما اگر این عامل پپتیدی مؤثر نباشد، ۰/۲mg ارگونووین مالات[1] داخل عضلانی را می‌توان امتحان نمود. این دارو معمولاً در عرض ۵-۱ دقیقه مؤثر بوده و عوارض آن در این کاربرد، از سایر مشتقات ارگوت کمتر است. ارگونووین در زمان خروج جفت یا در صورت خونریزی قابل توجه بلافاصله پس از آن تجویز می‌گردد.

### D. تشخیص آنژین واریانت

ارگونووین داخل وریدی حین آنژیوگرافی کرونر جهت تشخیص آنژین واریانت، به کار گرفته می‌شود. در صورت وجود بخش‌های واکنشگر در عروق کرونر سبب تنگی عروقی سریع می‌شود. در اروپا از متیل‌ارگومترین بدین منظور استفاده می‌شود.

### E. نارسایی مغزی سالخوردگی

دی‌هیدروارگوتوکسین[2] که مخلوطی از دی‌هیدرو -α- ارگوکریپتین[3] و ۳ آلکالوئید ارگوت پپتیدی دی‌هیدروژنه مشابه (مسیلات‌های ارگولوئید[4]) است سالهاست جهت رفع علائم سالخوردگی و اخیراً جهت درمان دمانس ناشی از آلزایمر به کار می‌رود. هیچ‌شاهدی مبنی بر فایده چشم‌گیر این دارو وجود ندارد.

## سمیت و موارد منع مصرف

شایع‌ترین اثرات سمی مشتقات ارگوت، اختلالات گوارشی هستند، از جمله اسهال، تهوع و استفراغ. فعال‌شدن مرکز استفراغ بصل‌النخاع و گیرنده‌های سروتونین دستگاه گوارش در این اختلالات دخیلند. از آن جا که حملات میگرن اغلب قبل از شروع درمان با این علائم همراهند، این عوارض به ندرت از موارد ممنوعیت مصرف ارگوت‌ها محسوب می‌شوند.

اثر سمی خطرناک‌تر ناشی از مصرف بیش از حد داروهایی مانند ارگوتامین و ارگونووین، وازواسپاسم طولانی مدت است. این علامت تحریک عضله صاف عروقی ممکن است گانگرن و نیاز به قطع عضو به وجود آورد. انفارکتوس روده نیز گزارش شده است و ممکن است نیازمند رزکسیون باشد. وازواسپاسم عروق محیطی ناشی از ارگوت به اکثر متسع‌کننده‌های عروقی مقاوم است اما انفوزیون مقادیر بالای نیتروپروساید یا نیتروگلیسیرین در این موارد سودمند می‌باشند.

درمان با متی‌سرژید با تکثیر بافت همبند در فضای خلف صفاقی، حفره پلور و بافت اندوکاردی قلب همراه بوده که این تغییرات به آرامی طی چندین ماه رخ داده و به صورت هیدرونفروز (به علت انسداد حالب‌ها) یا یک سوفل قلبی (به دلیل تخریب دریچه‌های قلبی) تظاهر یافته است. در بعضی موارد، آسیب دریچه‌ای نیازمند جایگزینی به وسیله جراحی بوده است. در نتیجه این دارو کنار گذاشته شد. تغییر فیبروتیک مشابهی با مصرف مزمن آگونیست‌های 5-HT که در گذشته جهت کاهش وزن ایجاد شده‌اند، (فن‌فلورامین[5]، دزفن‌فلورآمین[6]) مشاهده شده است.

دیگر اثرات سمی آلکالوئیدهای ارگوت شامل خواب‌آلودگی و در مورد متی‌سرژید، گاهی تحریک مرکزی و توهم بوده است. در حقیقت، متی‌سرژید گاهی به عنوان جایگزین LSD مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد.

ممنوعیت‌های مصرف مشتقات ارگوت، بیماری‌های عروقی انسدادی به ویژه بیماری عروق کرونر علامتی، و بیماری‌های کلاژن می‌باشد.

هیچ شاهدی وجود ندارد که استفاده از ارگوتامین (جهت درمان میگرن) در حاملگی خطرناک است. با این وجود، اکثر پزشکان محدودیت مصرف مشتقات ارگوت در بیماران حامله را توصیه می‌کنند. مصرف تعمدی این دارو جهت سقط جنین ممنوع بوده زیرا در این گونه موارد دوز بسیار زیادی مصرف می‌شود که خود سبب انقباض عروق خطرناکی می‌شود.

1- Ergonovine maleate
2- Dihydroergotoxine
3- Dihidro-α-ergocryptine
4- Ergoloid mesylates
5- Fenfluramine
6- Desfenfluramine

## پاسخ مطالعه مورد

این بیمار علائم تیپیکال و شاخص ناشی از مسمومیت با هیستامین را نشان می‌دهد. خوشبختانه هیچ کدام از بیماران مبتلا به این مسمومیت غذایی دچار ادم حنجره و برونکواسپاسم نشده‌اند. نوع خاصی از ماهی‌ها در صورتی که به صورت نادرستی آماده شود حاوی مقادیری از هیستامین خواهند بود که این پدیده به علت باکتری‌هایی است که تبدیل هیستیدین به هیستامین را تقویت می‌کند. در صورتی که این ماهی‌ها به مقادیر زیاد مصرف شود هیستامین می‌تواند جذب شده و سبب بروز علائم مذکور شود. این علائم با عنوان سمیت اسکومبروئیده نامیده می‌شود که با مصرف دوزهای زیاد یک آنتاگونیست هیستامین به ویژه مسدودکننده‌های $H_1$ می‌توان این علائم را برطرف کرد. با توجه به این که این پدیده یک آلرژی نیست مصرف اپی‌نفرین لازم نیست، مگر اینکه هایپوتانسیون یا انسداد مجاری هوایی رخ داده باشد (بخش Edlow jA: the Deadly Dinner Party. and other mideical detective stories yale university press 2002 را ببینید).

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ANTIHISTAMINES ($H_1$ BLOCKERS)*** | |
| Azelastine | Generic, Astelin (nasal), Optivar (ophthalmic) |
| Brompheniramine | Brovex, Dimetapp, others |
| Buclizine | Bucladin-S Softabs |
| Carbinoxamine | Generic, Histex |
| Cetirizine | Generic, Zyrtec |
| Chlorpheniramine | Generic, Chlor-Trimeton |
| Clemastine | Generic, Tavist |
| Cyclizine | Generic, Marezine |
| Cyproheptadine | Generic, Periactin |
| Desloratadine | Generic, Clarinex |
| Dimenhydrinate† | Generic, Dramamine |
| Diphenhydramine | Generic, Benadryl |
| Doxylamine | Diclegis (combination with pyridoxine, Unisom Sleep Tabs |
| Epinastine | Generic, Elestat |
| Fexofenadine | Generic, Allegra |
| Hydroxyzine | Generic, Vistaril |
| Ketotifen | Generic, Zaditor |
| Levocabastine | Livostin |
| Levocetirizine | Generic, Xyzal |
| Loratadine | Generic, Claritin |
| Meclizine | Generic, Antivert, Bonine |
| Olopatadine | Patanol, Pataday |
| Phenindamine | Nolahist |
| Promethazine | Generic, Phenergan |
| Triprolidine | Generic, Zymine, Tripohist |
| **$H_2$ BLOCKERS** | |
| See Chapter 62. | |
| **5-HT AGONISTS** | |
| Almotriptan | Axert |
| Eletriptan | Relpax |
| Frovatriptan | Frova |
| Naratriptan | Generic, Amerge |
| Rizatriptan | Generic, Maxalt, Maxalt-MLT |
| Sumatriptan | Generic, Imitrex |
| Zolmitriptan | Generic, Zomig |
| **5-HT ANTAGONISTS** | |
| See Chapter 62. | |
| **MELATONIN RECEPTOR AGONISTS** | |
| Ramelteon | Rozarem |
| **ERGOT ALKALOIDS** | |
| Dihydroergotamine | Generic, Migranal, D.H.E. 45 |
| Ergonovine | Generic, Ergotrate |
| Ergotamine mixtures (include caffeine) | Generic, Cafergot |
| Ergotamine tartrate | Generic, Ergomar |
| Methylergonovine | Generic, Methergine |
| **ANTIOBESITY DRUGS** | |
| Orlistat | Alli, Xenical |
| Lorcaserin | Belviq |
| Phentermine/topiramate | Qsymia |

*Several other antihistamines are available only in combination products with, for example, phenylephrine.

†Dimenhydrinate is the chlorotheophylline salt of diphenhydramine.

خلاصه: داروها با اثر بر گیرنده‌های هیستامین و سروتونین، آلکالوئیدهای ارگوت

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **آنتی‌هیستامینهای $H_1$** | | | | |
| **نسل اول** | | | | |
| • دیفن‌هیدرامین | آنتاگونیسم رقابتی / آگونیسم معکوس گیرنده‌های $H_1$ | کاهش و پیشگیری از اثرات هیستامین بر عضلات صاف و سلول‌های ایمنی، گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ و موسکارینی را نیز مهار می‌کند. بسیار خواب‌آور | آلرژی‌های فوری IgE، به ویژه تب یونجه، کهیر. گاه به عنوان داروی خواب‌آور و ضد تهوع، ضد بیماری حرکت به کار می‌رود. | خوراکی و تزریقی. طول اثر: ۴ تا ۶ ساعت. سمیت: خواب‌آلودگی زمانی که در تب یونجه تجویز می‌گردد، بلوک علایم موسکارینی، هایپوتانسیون ارتواستاتیک. تداخلات: اثرات فزاینده همراه سایر داروهای خواب‌آور از جمله الکل. بعضی اثرات مهاری بر CYP2D6 باعث طولانی‌شدن اثر بعضی از $\beta$بلوکرها می‌شود. |
| **نسل دوم** | | | | |
| • ستریزین | | کاهش یا پیشگیری از اثرات هیستامین بر عضلات صاف و سلول‌های ایمنی | آلرژی‌های فوری IgE به ویژه تب یونجه، کهیر | خوراکی. طول اثر: ۲۴_۱۲ ساعت. سمیت: خواب‌آلودگی و آریتمی در مسمومیت. تداخلات: کم |
| • سایر بلوک‌کننده‌های نسل اول $H_1$: کلروفنیرآمین دارای اثرات آرامش‌بخش و اتونوم کمتر می‌باشد. دوکسیلامین، که به شدت آرامبخش است یک $H_1$ بلوکر است که در قالب داروهای خواب‌آور و بدون نیاز به نسخه به نام Diclegis (در ترکیب با پیریدوکسین) و جهت درمان تهوع و استفراغ ناشی از حاملگی مصرف می‌شود. | | | | |
| • سایر بلوک‌کننده‌های نسل دوم $H_1$: لوراتاداین و فکسوفناداین، بسیار شبیه ستریزین می‌باشند. | | | | |
| **آنتی‌هیستامین‌های $H_2$** | | | | |
| • سایمتیدین (فصل ۶۲ را ببینید) | | | | |
| **آگونیست‌های سروتونین** | | | | |
| $5HT_{1B-1D}$ | | | | |
| • سوماتریپتان | آگونیست نسبی بر سطح گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1B/1D}$ | اثرات کاملاً شناخته شده نمی‌باشد. احتمالاً باعث کاهش رهاسازی پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین و ادم اطراف عروقی جریان خون مغزی می‌شود. | میگرن و سردردهای کلاستر | خوراکی، داخل بینی، تزریقی. طول اثر: ۲ ساعت. سمیت: پاراستزی، سرگیجه، انقباضات کرونری. تداخلات: اثرات فزاینده با سایر منقبض‌کننده‌های عروقی |
| • سایر تریپتان‌ها: مشابه سوماتوتریپتان به جز در مورد فارماکوکینتیک (طول اثر ۶-۲ ساعت) | | | | |
| $5\text{-}HT_{2C}$ | | | | |
| لورکاسرین | آگونیست گیرنده $5\text{-}HT_{2C}$ | موجب کاهش اشتها می‌شود | چاقی | خوراکی<br>طول اثر: ۱۱ ساعت<br>سمیت: سردرد، سرگیجه، یبوست |
| $5\text{-}HT_4$ | | | | |
| • تگاسرود. فصل ۶۲ را ببینید. | | | | |

خلاصه: داروها با اثر بر گیرنده‌های هیستامین و سروتونین، آلکالوئیدهای ارگوت (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **بلوک‌کننده‌های سروتونین** | | | | |
| $5\text{-}HT_2$ | | | | |
| • کتان‌سرین (در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد) | بلوک رقابتی گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ | پیشگیری از انقباض عروقی و برونکواسپاسم در سندرم کارسینوئید | هیپرتانسیون، سندرم کارسینوئید مرتبط با تومور کارسینوئید | خوراکی. طول اثر: ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: هیپوتانسیون، |
| • $5\text{-}HT_3$: اوندان‌سترون (فصل ۶۲ را ببینید) | | | | |
| **آلکالوئیدهای ارگوت** | | | | |
| **اختصاصی عروق** | | | | |
| • ارگوتامین | اثرات آگونیستی نسبی مخلوط بر سطح گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ و $5\text{-}HT_2$ | ایجاد انقباضات واضح عضله صاف، ولی انقباض عروقی آگونیست‌های $\alpha$ را مهار می‌کند | میگرن و سردرد کلاستر | خوراکی، تزریقی. طول اثر: ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: وازواسپاسم طولانی که منجر به گانگرن می‌شود. اسپاسم‌های رحم |
| **اختصاصی رحم** | | | | |
| • ارگونوین | آگونیست نسبی مخلوط بر سطح گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ و آدرنرژیک $\alpha$ | همچون ارگوتامین. تا حدی جهت عضلات رحم، انتخابی عمل می‌کند | خونریزی‌های پس از زایمان، سردردهای میگرنی | خوراکی، تزریقی (متیل ارگونوین). طول اثر: ۴-۲ ساعت. سمیت: همچون ارگوتامین |
| **اختصاصی CNS** | | | | |
| • لیزرژیک اسید دی‌اتیل آمید (LSD) | در دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) آگونیست دوپامین و $5\text{-}HT_2$ و در محیط آنتاگونیست $5\text{-}HT_2$ | توهم، اثرات شبه سایکوز | هیچ، به طور شایع مورد سوءمصرف قرار می‌گیرد | خوراکی، طول اثر: چندین ساعت. سمیت: وضعیت سایکوز طولانی. فلاش‌بک (flashbacks) |
| • بروموکریپتین، پرگولید: مشتقات ارگوت که در بیماری پارکینسون (رجوع به فصل ۲۸) و پرولاکتینوما (فصل ۳۷) کاربرد دارند. | | | | |

فصل

# ۱۷ پپتیدهای مؤثر بر عروق

## مطالعه مورد

جهت مردی ۴۵ ساله، طی ارزیابی‌های دوره‌ای، فشارخون بالا تشخیص داده شده است (۱۶۵/۱۰۰ میلی‌متر جیوه). فشارخون همچنان طی دو ویزیت بالا بوده است. پزشک ابتدا جهت وی هیدروکلروتیازید (Hydrochlorothiazide)، که دیورتیکی مرسوم جهت درمان فشارخون بالا می‌باشد، تجویز نمود. اگرچه با مصرف هیدروکلروتیازید، فشارخون کاهش یافت ولی همچنان در سطح بالا، باقی بماند (۱۴۵/۹۵ میلی‌متر جیوه) و وی به کلینیک دانشگاهی فشارخون ارجاع داده شد. ارزیابی‌ها، مؤید آن است که بیمار دچار افزایش فعالت رنین پلاسمایی و غلظت آلدوسترون می‌باشد. بنابراین انالاپریل، مهارکننده آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین جایگزین هیدروکلروتیازید گردید. انالاپریل فشارخون را تا میزان طبیعی کاهش داد، هر چند پس از چند هفته از تجویز دارو، بیمار با شکایت از سرفه‌های مداوم مراجعه نمود. علاوه بر این علایمی از وجود آنژیوادم نیز وجود داشت. انالاپریل چگونه باعث کاهش فشارخون می‌شود؟ چرا در مواردی باعث بروز سرفه و آنژیوادم می‌شود. چه داروهای دیگری جهت مهار ترشح رنین یا سرکوب سیستم رنین - آنژیوتانسین با هدف کاهش فشارخون، می‌تواند مورد استفاده قرار بگیرد که فاقد عوارض انالاپریل باشد؟

پپتیدها در اکثر بافت‌ها جهت ارتباط سلول به سلول به کار گرفته می‌شوند. همان گونه که در فصول ۶ و ۲۱ ذکر شده است، پپتیدها به عنوان انتقال دهنده نقش‌های مهمی در سیتم عصبی خودکار و مرکزی ایفا می‌کنند. چندین پپتید اثرات مستقیم مهمی بر عضلات صاف عروق و سایر عضلات صاف اعمال می‌کنند از جمله تنگ‌کننده‌های عروقی (**آنژیوتانسین II**، **وازوپرسین**، **اندوتلین‌ها**، **نوروپپتید Y** و **اوروتنسین**) و متسع‌کننده‌های عروقی (**برادی‌کینین** و **کینین‌های** مربوطه، **پپتیدهای ناتریورتیک**، **پپتید روده‌ای وازواکتیو**، **ماده P**، **نوروتنسین**، **پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین** و **آدرنومدولین**) این فصل بر اعمال این پپتیدها بر عضلات صاف متمرکز است.

## ■ آنژیوتانسین

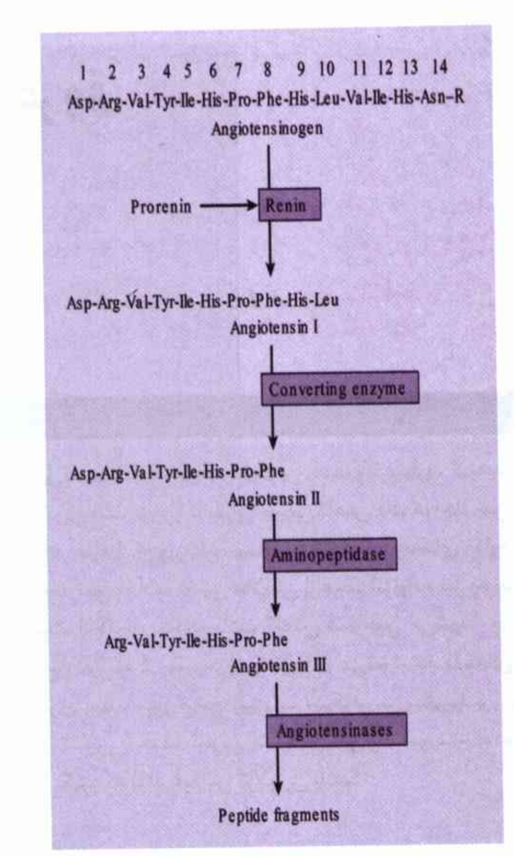
### بیوسنتز آنژیوتانسین[1]

مسیر تشکیل و متابولیسم آنژیوتانسین II در شکل ۱-۱۷ خلاصه شده است. مراحل اصلی این روند عبارتند از: جداشدن آنزیمی آنژیوتانسین I (ANG I) از آنژیوتانسینوژن توسط رنین، تبدیل ANG I به ANG II توسط آنزیم تبدیل‌کننده و تخریب ANG II توسط چندین پپتیداز.

#### رنین[2]

رنین یک آنزیم آسپارتیل پروتئاز[3] است که به طور اختصاصی

1- Angiotensin  2- Renin
3- Aspartyl protease




**شکل ۱-۱۷.** ساختار شیمیایی سیستم رنین ـ آنژیوتانسین. ترتیب اسید آمینه‌ها در انتهای آمینی آنژیوتانسینوژن انسان نشان داده شده است. R نمایانگر بقیه مولکول پروتئینی است. جهت اطلاع از مراحل دیگر تشکیل و متابولیسم پپتیدهای آنژیوتانسین به متن مراجعه کنید.

آزادشدن دکاپپتید ANG I از آنژیوتانسینوژن را به وسیله هیدرولیز، کاتالیز می‌کند. رنین به صورت یک پره پرومولکول سنتز می‌شود که به پرورنین غیرفعال و سپس به رنین فعال تبدیل می‌گردد. مکانیسم عمل آن هنوز به درستی شناخته نشده است (زیر را ببینید) رنین فعال گلیکوپروتئینی متشکل از ۳۴۰ آمینواسید است.

رنین موجود در گردش خون از کلیه‌ها منشأ می‌گیرد. آنزیم‌هایی که فعالیت شبه رنین دارند، در چندین بافت خارجی از جمله عروق خونی، رحم، غدد بزاقی و قشر آدرنال حضور دارند اما هیچ نقش فیزیولوژیکی برای این آنزیم‌ها اثبات نشده است. در داخل کلیه، رنین در دستگاه جنب گلومرولی نفرون ساخته و ذخیره می‌شود. سلول‌های گرانولر تخصص یافته به نام سلول‌های جنب گلومرولی، محل سنتز ذخیره و آزادسازی رنین هستند. ماکولادنسا[1] یک قطعه تخصص یافته از نفرون است که با اجزاء عروقی دستگاه جنب گلومرولی ارتباط نزدیک دارد. اجزاء عروقی و لوله‌ای دستگاه جنب گلومرولی از جمله سلول‌های جنب گلومرولی توسط نورون‌های نورآدنرژیک عصب‌دهی می‌شوند.

## کنترل ترشح رنین

سرعت ترشح رنین از کلیه شاخص اصلی فعالیت سیستم رنین - آنژیوتانسین است. با تحریک دستگاه جنب گلومرولی، فوراً رنین فعال آزاد می‌شود. پرورنین[2]، به طور مداوم و اغلب با سرعتی بیش از رنین فعال آزاد می‌شود، بنابراین پرورنین، ۹۰-۸۰ درصد کل رنین موجود در گردش خون را تشکیل می‌دهد. اهمیت پرورنین موجود در جریان خون در انتهای این بخش مورد بحث قرار گرفته است. ترشح رنین فعال توسط فاکتورهای مختلفی از جمله گیرنده عروقی کلیه، ماکولادنسا، سیستم عصبی سمپاتیک و آنژیوتانسین II کنترل می‌گردد.

### A. ماکولا دنسا

ترشح رنین تا حدودی توسط ماکولادنسا (ساختاری که از لحاظ آناتومیکی به آرتریول‌های آوران نزدیک است)، کنترل می‌شود. اولین گام شامل تشخیص برخی از عملکردهای غلظت NaCl در توبول‌های دیستال و نقش آن بر ناقلین همراه $Na^+/K^+/2Cl$ می‌باشد. سپس ماکولا دنسا پیام‌های تغییر در ترشح رنین را به همراه سلول‌های ژوکستا گلومرولی اعمال می‌کند، به نوعی که یک رابطه معکوس بین غلظت NaCl و ترشح رنین وجود دارد. نامزدهای بالقوه برای انتقال این پیام شامل پروستاگلاندین $E_2(PGE_2)$ و اکسید نیتریک می‌باشند که ترشح رنین را تحریک کرده و آدنوزین که آن را مهار می‌کند. زیرا مصرف سدیم در بسیاری از افراد جامعه بالا بوده، ترشح رنین ناشی از ماکولا دنسا غالباً در سطح پایه قرار می‌گیرد مگر در مواردی که مصرف سدیم کاهش یابد.

### B. بارورسپتورهای کلیه

بارورسپتورهای کلیه یک رابطه معکوس بین فشار سرخرگ کلیوی و ترشح رنین را میانجی‌گری می‌کنند. مکانیسم آن به طور کامل مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد که سلول‌های

1- Macula densa    2- Prorenin

ژوکستا گلومرولی به کشش حساس بوده و افزایش کشش در آنها سبب کاهش ترشح رنین می‌شود. این کاهش ترشح ممکن است ناشی از ورود کلسیم به داخل سلول باشد که گاهی به طور متناقض ترشح رنین را مهار می‌کند. فاکتورهای پاراکرین $PGE_2$، اکسیدنیتریک و آدنوزین نیز در کنترل ترشح رنین توسط بارورسپتورها دخالت دارند. در شرایط فشارخون نرمال رنین مترشحه که توسط بارورسپتورها تنظیم می‌شود، بسیار کم است در شرایط افت فشارخون ترشح رنین افزایش می‌یابد.

**C. سیستم عصبی سمپاتیک**

نوراپی‌نفرین ناشی از تحریک اعصاب سمپاتیک کلیوی، به‌طور غیرمستقیم با تحریک $\alpha$- آدرنرژیک بارورسپتور و ماکولا دنسا و به‌طور مستقیم با اثر بر سلول‌ها ژوکستاگلومرول موجب افزایش رنین می‌شود. این مکانیسم از طریق فعال شدن رفلکس سیستم عصبی سمپاتیک ناشی از کاهش حجم و کاهش فشار منجر به فعال شدن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین می‌شود. در انسان، این اثر به واسطه گیرنده‌های $\beta_1$- آدرنرژیک صورت می‌گیرد.

**D. آنژیوتانسین**

آنژیوتانسین II از ترشح رنین ممانعت می‌کند. این مهار ناشی از افزایش فشارخون می‌باشد که با مکانیسم‌های بارورسپتور و ماکولا دنسا کلیه و اثر مستقیم پپتیدها بر سلول‌های ژوکستاگلومرول اعمال می‌شود. مهار مستقیم به واسطه افزایش غلظت $Ca^{2+}$ داخل سلولی اساس مکانیسم حلقه کوتاه فیدبک منفی را تشکیل می‌دهد که ترشح رنین را مهار می‌کند. ممانعت از این فیدبک با داروهای مهار کننده سیستم رنین ـ آنژیوتانسین (ادامه مطلب را ببینید) منجر به تحریک ترشح رنین می‌شود.

**E. مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی**

آزادسازی رنین توسط سلول‌های ژوکستا گلومرولی تحت کنترل غلظت سه پیامد داخل سلولی cAMP، گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP) و $Ca^{2+}$ سیتوزولیک آزاد قرار دارد (شکل ۲-۱۷). به نظر می‌رسد cAMP دارای بیشترین اهمیت باشد. اغلب ولی نه همیشه اقداماتی که باعث افزایش میزان cAMP می‌شود، از جمله فعال‌شدن آدنیل سیکلاز، مهار cAMP فسفودی‌استراز، و تجویز آنالوگ‌های cAMP، باعث افزایش رهاسازی رنین می‌گردد. به نظر می‌رسد، در مطالعات تجربی کمبود انتخابی $G_{sa}$ در سلول‌های ژوکستاگلومرولی با کاهش معنی‌دار ترشح پایه رنین و در پاسخ به چندین محرک خارجی پدید می‌آید.

افزایش در $Ca^{2+}$ ناشی از افزایش ورود کلسیم خارج سلولی و حرکت از ذخایر داخل سلولی است، در حالی که افزایش سطح cGMP می‌تواند ناشی از فعال شدن گوانیلیل سیکلاز محلول باشد. به نظر می‌رسد GMP و $Ca^{2+}$، ترشح رنین را به طور غیرمستقیم به طور اولیه با تغییر سطح cAmP، تغییر می‌دهد. cGMP و $Ca^{2+}$ با اثر غیرمستقیم بر میزان cAMP، آزادسازی رنین را تغییر می‌دهند.

**F. تغییر فارماکولوژیک در آزادشدن رنین**

آزادسازی رنین توسط عوامل فارماکولوژیک بسیار متنوعی تغییر می‌کند. آزادسازی رنین توسط متسع‌کننده‌های عروقی (هیدرالازین[1]، مینوکسیدیل[2]، نیتروپروساید[3])، آگونیست‌های گیرنده $\beta$ آدرنرژیک آنتاگونیست‌های گیرنده $\alpha$ آدرنرژیک، مهارکننده‌های فسفودی‌استراز (تئوفیلین[4]، میلرینون[5]، رولیپرام[6]) و اغلب داروهای مدر و بی‌حس‌کننده‌ها تحریک می‌شود. این تحریک می‌تواند توسط مکانیسم‌های کنترلی که شرح داده شدند، صورت گیرد. داروهایی که آزادسازی رنین را مهار می‌کنند در ادامه مطلب مورد بحث قرار می‌گیرند.

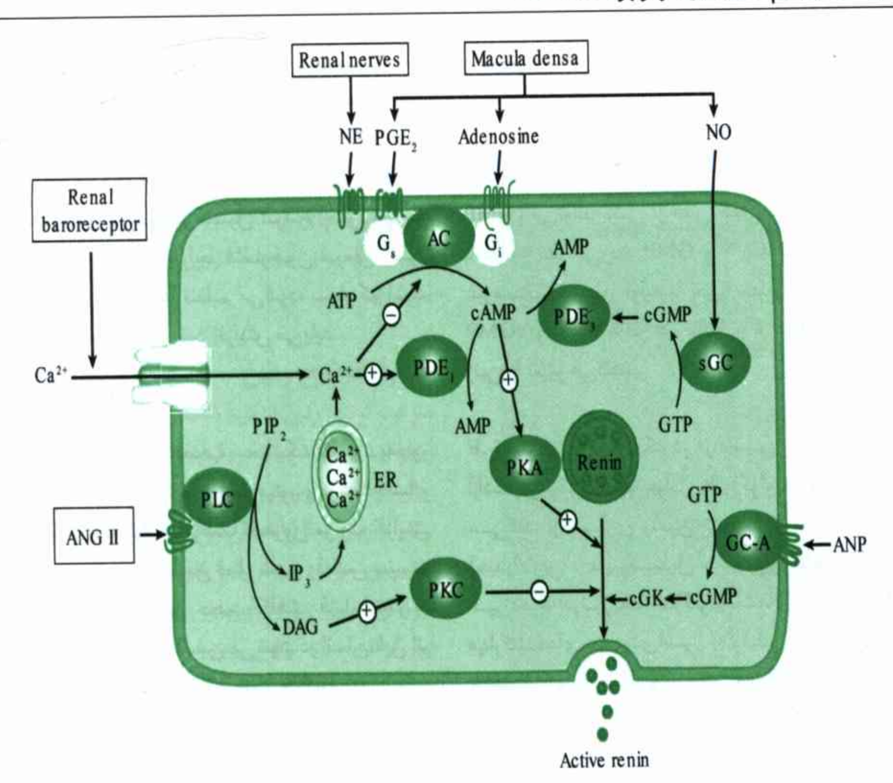
بسیاری از پپتیدها که در این فصل مرور می‌شوند نیز می‌توانند ترشح رنین را تغییر دهند. ترشح رنین با آدرنومدولین برادی کینین و سید وابسته به ژن لکسی‌تونین مهار شده یا پپتید ناتریورتیک دهلیزی، آندوتلین، ماده P ووازوپرسین مهار می‌شود.

## آنژیوتانسینوژن[7]

آنژیوتانسینوژن، سوبسترای پروتئینی در گردشی است که رنین از آن ANG I را از آن جدا می‌کند. این پروتئین در کبد سنتز می‌شود. آنژیوتانسینوژن انسانی، گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی تقریباً ۵۷/۰۰۰ دالتون است. ۱۴ آمینواسید موجود در انتهای آمینی این مولکول در شکل ۱-۱۷ نشان داده شده‌اند. در انسان، غلظت آنژیوتانسینوژن در گردش کمتر از $k_m$ واکنش رنین به آنژیوتانسینوژن بوده و بنابراین عامل مهمی در تعیین سرعت تشکیل آنژیوتانسین می‌باشد.

تولید آنژیوتانسینوژن توسط کورتیکواستروئیدها، استروژن‌ها، هورمون‌های تیروئیدی و ANG II افزایش می‌یابد.

1- Hydralazine
2- Minoxidil
3- Nitroprosside
4- Theophyline
5- Milrinone
6- Rolipram
7- Angiotensinogen




**شکل ۲-۱۷.** ورودی‌های فیزیولوژیک عمده در سلول‌های ژوکستا گلومرولار که رهاسازی رنین را تحت تأثیر قرار می‌دهند و جفت‌شدن آنها با مسیرهای پیام‌رسانی. AC= آدنیل سیکلاز؛ ANG II= آنژیوتانسین II؛ ANG= پپتید ناتریوریتیک دهلیزی؛ cGK= پروتئین کیناز G؛ DAG= دی‌اسیل‌گلیسرول؛ GC-A= گوانیل سیکلاز ویژه؛ ER= شبکه آندوپلاسمی؛ $IP_3$= اینوزیتول تری‌فسفات؛ NE= نوراپی‌نفرین؛ NO= نیتریک اکسید. $PDE_3$: فسفودی‌استراز -۳؛ PKA= پروتئین کیناز A؛ PLC= فسفولیپاز C؛ sGC= گوانیلیل سیکلاز محلول.

این مقدار حین حاملگی و در زنانی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی محتوی استروژن مصرف می‌کنند نیز بالا می‌رود. تصور می‌شود افزایش غلظت آنژیوتانسینوژن پلاسما در فشارخون بالایی که در این شرایط رخ می‌دهد، دخیل باشد.

## آنژیوتانسین I

گرچه ANG I، حاوی توالی‌های پپتیدی ضروری برای تمام اعمال سیستم رنین ـ آنژیوتانسین است، اما فاقد فعالیت بیولوژیک بوده یا فعالیت آن اندک است، ANG I باید توسط آنزیم تبدیل‌کننده (شکل ۱-۱۷) به ANG II تبدیل گردد (شکل ۱-۱۷) همچنین آنژیوتانسین I ممکن است تحت تأثیر آمینوپپتیدازهای پلاسمایی یا بافتی قرار گرفته و آنژیوتانسین I را به وجود آورد که به نوبه خود توسط آنزیم تبدیل‌کننده به آنژیوتانسین II (که معمولاً به عنوان آنژیوتانسین III شناخته می‌شود) تبدیل می‌گردد.

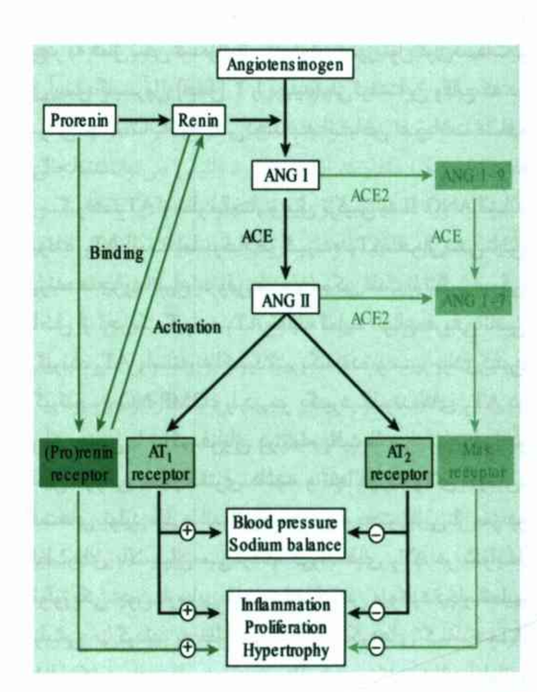
## آنزیم تبدیل‌کننده (ACE، پپتیدیل دی‌پپتیداز، کینیاز II)

آنزیم تبدیل‌کننده یک دی‌پپتیدیل کربوکسی پپتیداز[1] با دو جایگاه فعال است که جداشدن دی‌پپتیدها از انتهای کربوکسیل برخی پپتیدها را کاتالیز می‌نماید. مهمترین سوبستراهای آن، ANG I (که آن را به ANG II تبدیل می‌کند) و برادی‌کینین (که آن را غیرفعال می‌نماید) می‌باشند (کینین را در ادامه ببینید). همچنین این آنزیم انکفالین‌ها و ماده P را نیز تجزیه می‌کند اما اهمیت فیزیولوژیک آن مشخص نشده است. عمل آنزیم تبدیل‌کننده

1- Dipeptidyl carboxypeptidase

توسط ریشه پنولتیمات پرولیل[1] بر سوبسترا مهار می‌شود و بنابراین ANG II توسط آنزیم تبدیل‌کننده هیدرولیز نمی‌شود. آنزیم تبدیل‌کننده به طور گسترده در بدن توزیع شده است. در اکثر بافت‌ها، آنزیم تبدیل‌کننده بر سطح مجرائی سلول‌های اندوتلیال عروقی واقع است و بنابراین در ارتباط نزدیک با گردش خون می‌باشد.

اخیراً هومولوگ آنزیم تبدیل‌کننده به عنوان ACE2 نیز کشف شده است، که در سلول‌های اندوتلیال عروقی کلیه، قلب و بیضه به میزان فراوان بیان می‌شود. ACE2 برخلاف آنزیم تبدیل‌کننده، تنها یک جایگاه فعال داشته و به عنوان یک کربوکسی پپتیداز عمل می‌کند (نه یک دی‌پپتیدیل کربوکسی پپتیداز). این آنزیم، یک اسید آمینه از انتهای کربوکسیل آنژیوتانسین I برداشته و ANG ۱-۹ را تشکیل می‌دهد (شکل ۳-۱۷) که غیر فعال بوده اما توسط ACE به ANG ۱-۷ تبدیل می‌شود. ACE2 همچنین توسط ANG II به ANG ۱-۷ تبدیل می‌شود. ANG ۱-۷ که فعالیت متسع‌کنندگی عروقی داشته، احتمالاً به واسطه گیرنده‌های یتیم جفت‌شونده با نوکلئوتیدهای هترومریک (گیرنده Mas) و ممکن است با فعالیت تنگ‌کنندگی عروقی ANG II مقابله کند. همچنین ACE2 از این جهت با آنزیم تبدیل‌کننده تفاوت دارد که برادی‌کینین را هیدرولیز نکرده و توسط مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده (ادامه مطلب را ببینید) نیز مهار نمی‌شود. بنابراین آنزیم ACE2 بیشتر یک آنژیوتانسیناز به نظر می‌رسد تا یک آنزیم تبدیل‌کننده.




**شکل ۳-۱۷.** سیستم رنین آنژیوتانسین (مشکی) و مسیری که اخیراً کشف شده شامل گیرنده‌های پرورنین (قرمز) و ANG ۱-۷ (آبی).

### آنژیوتانسیناز

ANG II که نیمه عمر پلاسمایی آن ۶۰-۱۵ ثانیه است، به سرعت توسط پپتیدازهای مختلفی که مجموعاً آنژیوتانسیناز خوانده می‌شوند، از گردش خون پاک می‌شود. این عمل طی عبور از اکثر بسترهای عروقی (به جز ریه) صورت می‌گیرد. اکثر متابولیت‌های ANG II از نظر بیولوژیک غیرفعالند اما محصول ابتدایی عمل آمینوپپتیدازها، آنژیوتانسین II، فعالیت بیولوژیک قابل ملاحظه‌ای در خود حفظ کرده است.

## اعمال آنژیوتانسین II

آنژیوتانسین II، از طریق گیرنده‌هایی که در ذیل شرح داده می‌شوند، اثرات مهمی بر عضله صاف عروقی، قشر آدرنال، کلیه، قلب و مغز اعمال می‌کند. سیستم رنین ـ آنژیوتانسین با این اعمال، نقشی کلیدی در تنظیم تعادل مایع و الکترولیت بدن و نیز فشارخون شریانی ایفا می‌کند. فعالیت بیش از حد سیستم رنین ـ آنژیوتانسین می‌تواند به فشارخون بالا و اختلالات هومئوستاز مایع و الکترولیت بدن بیانجامد.

### فشارخون

ANG II، یک عامل تنگ‌کننده بسیار قوی است (هر مول آن تقریباً ۴۰ بار قوی‌تر از نوراپی‌نفرین است). پاسخ انقباض عروقی به ANG II وریدی شروع سریعی داشته (۱۵-۱۰ ثانیه) و طی انفوزیون‌های طولانی مدت پایدار می‌ماند. بخش اعظم این پاسخ به علت انقباض مستقیم عضله صاف عروقی (به خصوص شریانچه‌ای) است. به علاوه، آنژیوتانسین II می‌تواند با اعمال خود بر مغز و سیستم عصبی خودکار نیز فشارخون را بالا ببرد. پاسخ افزایش فشارخون به آنژیوتانسین معمولاً با یک برادی‌کاردی ناچیز همراه است زیرا این پپتید بر مغز اثر گذاشته و کنترل ضربان قلب توسط رفلکس بارورسپتوری را در فشاری بالاتر تنظیم می‌نماید.

آنژیوتانسین II همچنین با سیستم عصبی خودکار نیز تداخل می‌کند. این ماده عقده‌های خودکار را تحریک کرده و رهاسازی

1- Penultimate prolyl

اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین از مدولای آدرنال را افزایش می‌دهد و (از همه مهم‌تر) با اثر بر پایانه‌های عصبی آدرنرژیک، انتقال سمپاتیکی را تسهیل می‌نماید. اثر اخیر، هم افزایش آزادسازی و هم کاهش برداشت مجدد نوراپی‌نفرین را در بر می‌گیرد. همچنین ANG II یک اثر اینوتروپیک مثبت بر قلب اعمال می‌کند که اهمیت کمتری دارد.

## قشر آدرنال و کلیه

آنژیوتانسین II مستقیماً بر ناحیه گلومرولی قشر آدرنال اثر کرده، سنتز و آزاد شدن آلدوسترون را تحریک می‌نماید. ANG II همچنین در غلظت‌های بالاتر سنتز گلوکوکورتیکوئیدها را نیز تحریک می‌کند. آنژیوتانسین II بر کلیه تأثیر گذاشته و سبب تنگی عروق کلیوی، افزایش بازجذب سدیم از لوله نزدیک و مهار ترشح رنین می‌گردد.

## سیستم عصبی مرکزی

ANG II، علاوه بر اثرات مرکزی خود بر فشارخون، با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی باعث تحریک تشنگی (اثر دیپسوژنیک[1]) و افزایش ترشح وازوپرسین و آدرنوکورتیکوتروپیک هورمون (ACTH) می‌شود. اهمیت فیزیولوژیک اثرات ANG II بر نوشیدن و ترشح هورمون‌های هیپوفیزی مشخص نشده است.

## رشد سلولی

ANG II، جهت سلول‌های عضلانی، عروقی و قلب میتوژن محسوب می‌شود و ممکن است سبب هیپرتروفی قلبی - عروقی گردد. هم چنین آنژیوتانسین II، اثرات مختلف مهمی بر اندوتلیوم عروقی اعمال می‌کند. در واقع، بیش‌فعالی سیستم رنین - آنژیوتانسین، یکی از مهم‌ترین علل بروز بیماری‌های عروقی ناشی از افزایش فشارخون می‌باشد. در حال حاضر شواهد قابل توجهی حاکی از آنند که مهارکننده‌های ACE و آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II (ادامه مطلب را ببینید)، تغییرات ریخت‌شناسی (بازسازی) که به دنبال انفارکتوس میوکارد رخ داده و به نارسایی قلبی می‌انجامد، را کند کرده یا از آن ممانعت می‌کنند. تحریک رشد عروقی و قلبی توسط ANG II با واسطهٔ سایر مسیرها که احتمالاً تیروزین کینازهای گیرنده‌ای و غیر گیرنده‌ای نظیر تیروزین کیناز جانوس Jak2 هستند، صورت می‌پذیرد و رونویسی برخی ژن‌های خاص افزایش می‌یابد (فصل ۲ را ببینید).

## گیرنده‌های آنژیوتانسین و مکانیسم‌های عمل

گیرنده‌های آنژیوتانسین II به طور گسترده در بدن پراکنده شده‌اند. این گیرنده‌ها نیز مانند گیرنده‌های سایر هورمون‌های پپتیدی، در غشأ پلاسمایی سلول‌های هدف واقعند. این مسئله اجازه می‌دهد که اعمال مختلف ANG II، شروع سریعی داشته باشند. دو نوع گیرنده ANG II متمایز به نام‌های $AT_1$ و $AT_2$ شناسایی شده‌اند که از نظر میل ترکیبی آنتاگونیست‌ها نسبت به آنها و حساسیت به عوامل احیاکننده سولفیدریل متفاوتند. گیرنده‌های $AT_1$ میل ترکیبی بالایی برای لوزارتان به عنوان داروی مهار کننده و میل ترکیبی پایینی برای PD123177 (یک آنتاگونیست غیرپپتیدی تحقیقاتی) دارند، در حالی که گیرنده‌های $AT_2$ برعکسند. ANG II و سارالازین (ادامه مطلب را ببینید) به طور یکسان به هر دو نوع متصل می‌شوند. نسبت این دو نوع گیرنده در بافت‌های مختلف متفاوت است به عنوان مثال گیرنده‌های $AT_1$ در عضلات صاف عروقی غالبند. اغلب اعمال شناخته شده ANG II به واسطه گیرنده $AT_1$ (که گیرنده‌ای جفت شده با پروتئین Gq است) صورت می‌پذیرد. اتصال ANG II به گیرنده‌های $AT_1$ عضلات صاف عروقی منجر به فعال‌شدن فسفولیپاز C و تولید اینوزیتول تری‌فسفات و دی‌آسیل گلیسرول (فصل ۲ را ببینید) می‌گردد. این وقایع که در عرض چند ثانیه رخ می‌دهند به انقباض عضلات صاف می‌انجامند.

گیرنده $AT_2$ از نظر ساختار و میل ترکیبی به ANG II مشابه گیرنده $AT_1$ است. اما برخلاف گیرنده $AT_1$، فعال‌شدن این گیرنده منجر به اتساع عروقی شده و ممکن است با تنگی عروقی حاصل از تحریک گیرنده $AT_1$ مقابله نماید. اتساع عروقی ناشی از گیرنده $AT_2$ وابسته به اکسید نتیریک بوده و مسیر برادی‌کینین - گیرنده $\beta_2$-cGMP-NO را در بر بگیرد. گیرنده‌های $AT_2$ در دوران جنینی با تراکم فراوان در تمام بافت‌ها موجودند، اما در بالغین فراوانی بسیار کمتری داشته و تنها در مدولای آدرنال، بافت‌های تولید مثلی، اندوتلیوم عروقی و بخش‌هایی از مغز در غلظت‌های بالا بیان می‌گردند. گیرنده‌های $AT_2$ در شرایط پاتولوژیکی چون نارسایی قلبی و انفارکتوس میوکارد دچار تنظیم افزایشی می‌گردند. به نظر می‌رسد عملکردهای گیرنده $AT_2$ شامل تکامل بافت‌های جنینی، مهار رشد و تکثیر، تمایز سلولی، آپوپتوز و اتساع عروقی باشد.

1- Dipsogenic

## مهار سیستم رنین ـ آنژیوتانسین

با توجه به نقش مهم سیستم رنین ـ آنژیوتانسین در بیماری‌های قلبی ـ عروقی، تلاش‌های قابل توجهی جهت تولید داروهایی که این سیستم را مهار می‌کنند، صورت پذیرفته است. در حال حاضر داروهای بسیار متنوعی در دسترسند که تشکیل ANG II یا اعمال آن را مسدود می‌نمایند. برخی از این داروها ترشح رنین، را مسدود می‌کنند اما اغلب تبدیل ANG I به ANG II را مهار می‌کنند، گیرنده‌های آنژیوتانسین $AT_1$ را مسدود می‌کنند و یا عمل آنزیمی رنین را مهار می‌کنند.

### داروهایی که از ترشح رنین ممانعت می‌کنند

داروهای متعددی که با سیستم عصبی سمپاتیک تداخل می‌کنند، ترشح رنین را مهار می‌نمایند. پروپرانولول و سایر داروهای مسدودکننده گیرنده‌های $\beta$ آدرنرژیک است که از طریق مسدودکردن گیرنده‌های $\beta$ داخل و خارج کلیوی عمل می‌کنند که در کنترل عصبی ترشح رنین دخیلند.

### مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین

در حال حاضر، دسته مهمی از داروهای مهارکننده **ACE** خوراکی که علیه جایگاه فعال ACE عمل می‌کنند، به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند. **کاپتوپریل**[1] و **انالاپریل**[2] نمونه‌هایی از مهارکننده‌های ACE موجودند. این داروها از نظر ساختار و فارماکوکینتیک متفاوتند اما در کاربرد بالینی می‌توانند به جای یکدیگر مورد استفاده قرار بگیرند. مهارکننده‌های ACE بدون افزایش ضربان قلب مقاومت عروقی سیستمیک را کاهش داده و نیز سبب افزایش ناتریورز (دفع سدیم ادراری) می‌گردند. همان گونه که در فصول ۱۱ و ۱۳ شرح داده شده است، این داروها در درمان فشارخون بالا، کاهش مرگ و میر و ناتوانی در نارسایی قلبی و اختلال عملکرد بطن چپ پس از انفارکتوس میوکارد و تأخیر در پیشرفت نفروپاتی دیابتی مؤثرند.

مهارکننده‌های ACE نه تنها تبدیل ANG I به ANG II را مهار می‌کنند بلکه تخریب مواد دیگر از جمله برادی‌کینین، ماده P و انکفالین‌ها را نیز بلوک می‌نمایند. مهار متابولیسم برادی‌کینین توسط مهارکننده‌های ACE، نقش مهمی در افت فشارخون ایفا کرده (شکل ۵-۱۱ را ببینید) و مسئول بروز برخی از عوارض جانبی آنها از جمله سرفه و آنژیوادم است. با توجه به اینکه این داروها سبب آسیب به کلیه به جنین می‌شوند لذا مصرف آنها در حاملگی ممنوع می‌باشد.

## مسدودکننده‌های گیرنده آنژیوتانسین

آنتاگونیست‌های پپتیدی ANGII تنها به منظور استفاده تحقیقاتی در دسترس هستند. اما بلوکرهای غیرپپتیدی گیرنده ANGII (ARBs) بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند، **لوزارتان** و **والزارتان** و چند داروی دیگر از لحاظ خوراکی فعال و قدرتمند بوده و آنتاگونیست‌های رقابتی گیرنده $AT_1$ آنژیوتانسین می‌باشند. کارایی این داروها در فشارخون بالا مشابه مهارکننده‌های ACE است اما بروز سرفه با مصرف آنها پایین‌تر است. ARBها نیز مانند مهارکننده‌های ACE پیشرفت نفروپاتی دیابتی را کند می‌نمایند. گزارش شده است که والزارتان میزان بروز دیابت در بیماران مبتلا به نقص در تحمل گلوکز را کاهش می‌دهند. این آنتاگونیست‌ها در درمان نارسایی قلبی نیز مؤثر بوده و در صورت عدم تحمل مهارکننده‌های ACE به خوبی برای آنها محسوب می‌شوند. به طور کلی این داروها خوب تحمل می‌شوند اما در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی غیر دیابتی و نیز در حاملگی نباید تجویز شوند. به علاوه برخی از ARBs ممکن است سبب بروز سندرمی به نام انتروپاتی شبه اسپور[3] شوند.

سندرم مارفان (marfan syndrome) یک اختلال از بافت همبندی است که با بیماری‌های آئورت و سایر ناهنجاری‌ها شامل افزایش فاکتور رشد $\beta$-(TGF) همراه است. ANG II سطح TGF-$\beta$ را افزایش می‌دهد. علت مفید بودن مسدود شدن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین در این سندرم هم همین مطلب می‌باشد. نتایج اولیه در این رابطه از داروی لوزارتان به دست آمده و کارآزمائیهای بالینی همچنان ادامه دارد.

ARBهای موجود برای گیرنده $AT_1$ انتخابی هستند. از آنجایی که، درمان طولانی مدت با این داروها ترشح رنین را مهار نکرده و سبب افزایش سطح ANG II در گردش می‌شود، ممکن است تحریک گیرنده‌های $AT_2$ نیز افزایش یابد. این مسئله ممکن است از این نظر اهمیت داشته باشد که شواهد اخیر حاکی از آنند که فعال‌شدن گیرنده $AT_2$ سبب اتساع عروقی و اثرات سودمند دیگر می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده $AT_2$ مانند PD123177 جهت استفاده تحقیقاتی در دسترسند اما هیچ یک در حال حاضر کاربرد بالینی ندارند. آگونیست انتخابی $AT_2$، ترکیب ۲۱، در حیوانات مبتلا به فشارخون، سبب کاهش فشارخون شده و ممکن است در افراد مبتلا به فشارخون مفید باشد. فواید بالینی ARBها مشابه مهارکننده‌های ACE است و هیچ یک از این دو گروه مزیت چشمگیری بر دیگری ندارند.

1- Captopril 2- Enalapril
3- sprue like entropathy

## مهارکننده‌های رنین

تجزیه آنژیوتانسینوژن توسط رنین (شکل‌های ۱-۱۷ و ۳-۱۷) مرحله محدودکننده سرعت در تشکیل ANG II می‌باشد و بنابر این هدفی منطقی جهت مهار سیستم رنین ـ آنژیوتانسین محسوب می‌شود. داروهایی که رنین را مهار می‌کنند، سالهاست دردسترس قرار دارند اما به‌علت قدرت و فراهمی زیستی کم و نیز مدت عمل کوتاه محدود شده‌اند بااین‌وجود، اخیراً دسته جدیدی از داروهای مهارکننده غیرپپتیدی خوراکی با وزن مولکولی پایین، به وجود آمده‌اند. مهارکننده خوراکی در دسترس هستند.

**آلیسکیرین**[1]، پیشرفته‌ترین داروی این دسته است و اولین دارویی است که برای فشارخون تجویز می‌شود. آلیسکیرین در افراد سالم سبب کاهش وابسته به مقدار فعالیت رنین پلاسمایی و غلظت ANG I و ANG II و آلدوسترون می‌گردد. آلیسکیرین، در مبتلایان به فشارخون اغلب کسانی که سطوح رنین پلاسمایی افزایش یافته دارند، فعالیت رنین پلاسما را سرکوب کرده و سبب کاهش وابسته به مقدار فشارخون می‌گردد. این عمل مشابه اثر مهارکننده‌های ACE و ARBs می‌باشد. امنیت و قابل تحمل‌بودن آلیسکیرین به نظر می‌رسد با آنتاگونیست‌های آنژیوتانسین و دارونما قابل مقایسه باشد. آلیسکیرین در حاملگی منع مصرف دارد.

مهار سیستم رنین ـ آنژیوتانسین توسط مهارکننده‌های ACE یا ARBs، احتمالاً ناکامل می‌باشد، چرا که دارو فیدبک منفی عمل ANG II بر رهاسازی رنین را قطع کرده و در نتیجه فعالیت رنین پلاسما را افزایش می‌دهد. سایر داروهای ضد فشارخون، به ویژه هیدروکلروتیازید و سایر دیورتیک‌ها نیز میزان فعالیت رنین را افزایش می‌دهند. آلیسکیرین، نه تنها سطح پایه فعالیت رنین پلاسمایی را افراد مبتلا به فشارخون کاهش می‌دهد، بلکه با ممانعت از اثر افزایشی داروهای مهارکننده ACE، ARBs و دیورتیک‌ها، دارای اثرات ضد فشارخون مؤثرتر می‌باشد. به همین دلیل آلیسکیرین در ترکیب با مهارکننده ACE یا ARB به کار می‌رود. اما به هر حال چنین اثرات دوگانه گاهی خیلی مفید به نظر نمی‌رسد و حتی ممکن است با عوارض جانبی شامل هایپوکالمی است اگرچه این نکته بسیار مورد بحث است.

## گیرنده‌های پرورنین

طی سالیان، پرورنین به عنوان پیش‌ساز غیرفعال رنین در نظر گرفته می‌شده است که به خودی خود هیچ اثری نداشته است. بنابراین مشاهده‌ای که در بالا و در بخش میزان بالای رنین و پروتئین موجود در جریان خون به آن اشاره شد، بسیار شگفت‌آور بوده است. در حال حاضر، گیرنده‌های که ترجیحاً به پرورنین (Prorenin) متصل می‌شود، شناسایی شده‌است. از آنجایی که این گیرنده همچنین به رنین فعال نیز متصل می‌شود، از این گیرنده با عنوان (پیش) رنین[2] یاد می‌شود.

این گیرنده، یک پروتئین ۳۵۰ آمینواسیدی با یک رشته داخل غشایی می‌باشد. اتصال پرورنین به گیرنده، باعث تغییر شکل گیرنده و فعال‌شدن آن می‌شود. طی اتصال، فعالیت کاتالیتیک رنین فعال نیز افزایش می‌یابد. رنین و پرورنین فعال، طی برهمکنش با آنژیوتانسینوژن موجود در جریان خون موجب پیدایش آنژیوتانسین می‌شوند (شکل ۳-۱۷)، هر چند اتصال پرورنین به گیرنده مسیرهای پیام‌رسانی داخل سلولی متفاوتی را برحسب نوع سلول فعال می‌کنند. به عنوان مثال، در سلول عضله صاف عروق و مزانژیال، اتصال پرورنین باعث فعال‌شدن MAP کیناز و بیان مولکول‌های پروفیبریک می‌شود. بنابراین افزایش میزان پرورنین (مانند آنچه به عنوان مثال در دیابت شیرین روی می‌دهد)، قادر است از طریق هر دو مسیر وابسته به آنژیوتانسین و مستقل از آنژیوتانسین، باعث بروز عوارض جانبی متنوعی گردد. تحقیقات اخیر نشان داده که پرورنین به طور کارکردی به بخش حفره‌دار ATPase (ATP6ap2) متصل شده و در مسیر پیام‌رسانی Wnt (مستقل از رنین) درگیر در بیولوژی سلول‌های بنیادی، جنینی و سرطان نقش دارد.

فعال فرم متصل به گیرنده رنین و پرورنین توسط آلیسکیرین مهار می‌شود. پپتید صناعی که پپتید ناحیه هندل (Handle region Peptide) (HRP) نامیده می‌شود. متشکل از توالی آمینواسیدهای مسئول کنترل قطعاتی از پرورنین می‌باشند که با اتصال پرورنین به گیرنده‌های خود رقابت می‌کنند. HRP در کلیه رت‌های مبتلا به دیابت بسیار سودمند بوده و در حال حاضر توجه روزافزونی به جهت ساخت آنتاگونیست‌های غیررقابتی گیرنده پرورنین وجود دارد.

این گیرنده جدید می‌تواند در بیماری‌های قلبی و عروقی و سایر بیماری‌ها مهم باشد، اما در حال حاضر نقش آن در پاتولوژی انسان روشن نیست.

## ■ کینین‌ها

## بیوسنتز کینین‌ها

کینین‌ها[3]، پپتیدهای متسع‌کننده عروقی قدرتمندی هستند که از عمل آنزیم‌های چون کالیکرئین‌ها[4] یا کینینوژنازها[5] بر

1- Aliskiren
2- (Pro) renin
3- Kinin
4- Kallikreins
5- Kininogenases

سوبستراهای پروتئینی به نام کینینوژن‌ها[1] حاصل می‌شوند. سیستم کالیکرئین ـ کینین چندین ویژگی مشترک با سیستم رنین ـ آنژیوتانسین دارد.

### کالیکرئین‌ها

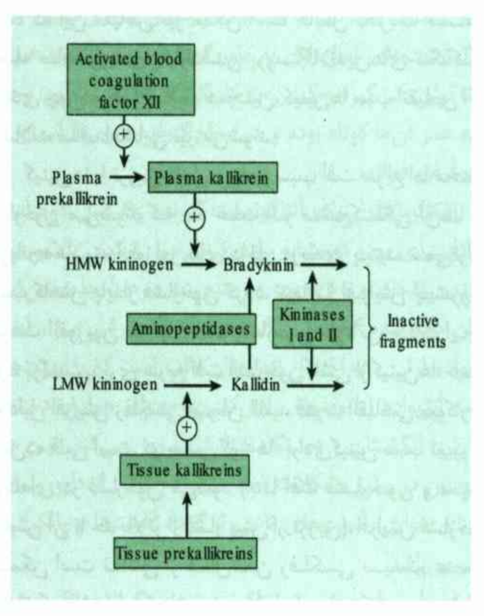
کالیکرئین سرین پروتئازهایی هستند که در پلاسما (پلاسما کالیکرئین) و چند ارگان (کالیکرئین بافتی) نظیر کلیه‌ها، پانکراس، روده، غدد غرق و غدد بزاقی موجودند. این دو گروه به صورت زایموژن ترشح شده و توسط تقسیم پروتئولیتیک فعال می‌شوند. پره‌کالیکرئین پلاسمایی توسط فاکتور XII انعقادی (FXIIa) فعال می‌شوند. این دو گروه از کالیکرئین‌ها در ساختار ژنی، خصوصیات ماده اولیه و کینین تولید شده تفاوت دارند، کالیکرئین‌ها می‌توانند پرورنین را به رنین فعال تبدیل کنند اما عملکرد فیزیولوژیک آن مشخص نیست.

### کینینوژن‌ها

کینینوژن‌ها (پیش‌ساز کینین‌ها و سوبسترای کالیکرئین‌ها) در پلاسما، لنف و مایع بینابینی حضور دارند. ۲ کینینوژن در پلاسما شناسایی شده‌اند: یک فرم با وزن مولکولی پایین (کینینوژن LMW) و فرم دیگر با وزن مولکولی بالا (کینینوژن HMW). حدود ۲۰-۱۵٪ کل کینینوژن پلاسمایی به فرم HMW است. تصور می‌شود کینینوژن، LMW از جدار مویرگ عبور کرده و به عنوان سوبسترای کالیکرئین‌های بافتی عمل کند در حالی که کینینوژن HMW محدود به جریان خون بوده و سوبسترای کالیکرئین پلاسمایی است.

## تشکیل کینین‌ها در پلاسما و بافت‌ها

مسیر تشکیل و متابولیسم کینین‌ها در شکل ۴-۱۷ نشان داده شده است. دو کینین اصلی در انسان شامل برادی‌کینین و لیز برادی‌کینین یا کالیرین شناخته شده است. برادی‌کینین از کینینوژن با وزن مولکولی بالا (HMW) و توسط کالیکرئین پلاسمایی شکل می‌گیرد. در حالی که کالیرین از کینینوژن با وزن مولکولی پایین (LMW) و توسط کالیکرئین پلاسمایی ساخته می‌شود. کالیکرئین توسط آرژنین آمینوپپتیداز به برادی‌کینین تبدیل می‌شود. دو نوع کینین در پلاسما حضور دارند در حالی که لیز برادی‌کینین اصلی‌ترین فرم ادراری آن است. کینین به سرعت متابولیزه شده (نیمه عمر کمتر از ۱۵ ثانیه) توسط اگزوپپتیداز و اندوپپتیداز که معمولاً به عنوان کینیناز شناخته می‌شود. دو کینیناز




**شکل ۴-۱۷.** سیستم کالیکرئین ـ کینین. کینیناز II مشابه آنزیم تبدیل‌کننده پپتیدیل دی‌پپتیداز (ACE) است.

پلاسمایی شناسایی شده‌اند. کینیناز I که غالباً در کبد سنتز می‌شود که کربوکسی پپتیداز است که باقیمانده آرژنین از انتهای کربوکسیلی آزاد می‌کند. کینیناز II که در پلاسما و سلول اندوتلیال عروق حضور داشته که به عنوان آنزیم مبدل آنژیوتانسین II شناخته می‌شود. کینیناز II، کینین را توسط شکستن انتهای کربوکسی پپتیدی فنیل آلانین ـ آرژنینی غیرفعال می‌کند. همچون آنژیوتانسین I، برادی‌کینین تقریباً در طول عبور جریان خون از ریه‌ها کاملاً هیدرولیز می‌شود.

## اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک کینین‌ها

### اثرات کینین‌ها بر دستگاه قلبی ـ عروقی

اثرات کینین‌ها در چندین بستر عروقی از جمله قلب، کلیه، روده، عضله اسکلتی و کبد سبب اتساع عروقی بارز می‌شود. از این نظر هر مول از کینین‌ها حدوداً ۱۰ مرتبه قوی‌تر از هیستامین می‌باشد. اتساع عروقی ممکن است حاصل اثر مهاری مستقیم کینین‌ها بر عضله صاف شریانچه‌ها یا به واسطه آزادشدن اکسید نیتریک یا پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده عروقی چون $PGE_2$ و $PGI_2$ روی دهد. بالعکس، اثر غالب کینین‌ها بر وریدها، انقباضی

1- Kininogens

است که این انقباض نیز ممکن است حاصل تحریک مستقیم عضله صاف وریدی یا آزادشدن پروستاگلاندین‌های تنگ‌کننده وریدی چون $PGF_{2\alpha}$ باشد. همچنین، کینین‌ها سبب انقباض اکثر عضلات صاف احشایی نیز می‌شوند.

کینین‌ها با تزریق داخل وریدی سبب افت سریع اما مختصر فشارخون می‌شوند که به علت اثر متسع‌کنندگی آن‌ها بر شریانچه‌هاست. انفوزیون‌های داخل وریدی پپتید، نمی‌تواند سبب کاهش پایدار فشارخون گردد. تنها با افزایش پیشرونده سرعت انفوزیون می‌توان افت فشارخون طولانی مدت ایجاد کرد. برگشت‌پذیری سریع افت فشارخون ناشی از کینین‌ها، عمدتاً به دلیل افزایش رفلکسی ضربان قلب، قدرت انقباضی میوکارد و برون‌ده قلبی است. در بعضی گونه‌ها، برادی‌کینین سبب تغییر دو مرحله‌ای در فشارخون می‌شود (ابتدا افت فشارخون و سپس افزایش آن تا حد بالاتر از فشار پیش از تزریق). افزایش فشارخون ممکن است ناشی از فعال‌شدن رفلکسی سیستم عصبی سمپاتیک باشد، اما تحت بعضی شرایط، برادی‌کینین می‌تواند مستقیماً کاتکولامین‌ها را از مدولای آدرنال رها کرده و عقده‌های سمپاتیک را نیز تحریک نماید. با تزریق برادی‌کینین به داخل سیستم عصبی مرکزی، فشارخون افزایش می‌یابد اما اهمیت فیزیولوژیک این اثر روشن نیست چرا که امکان عبور کینین‌ها از سد خونی مغزی وجود ندارد (هر چند، برادی‌کینین می‌تواند نفوذپذیری سد خونی ـ مغزی را نسبت به بعضی از مواد دیگر افزایش دهد.) کینین‌ها اثر پایداری بر پایانه‌های عصبی سمپاتیک و پاراسمپاتیک ندارند.

اتساع شریانچه‌ای حاصل از کینین‌ها سبب افزایش فشار و جریان خون در بستر مویرگ‌ها و بنابراین نشت مایع از خون به بافت‌ها می‌شود. این اثر ممکن است با افزایش نفوذپذیری مویرگی حاصل از انقباض سلول‌های اندوتلیال و پهن‌شدن اتصالات بین سلولی و نیز با افزایش فشار وریدی ثانویه به تنگ‌شدن وریدها، تسهیل شود. در نتیجه تمام این تغییرات، آب و مواد محلول از خون به مایع خارج سلولی رفته، جریان لنف افزایش می‌یابد و ممکن است ادم حاصل شود.

نقش کینین‌های درون‌زا در تنظیم فشارخون چندان آشکار نمی‌باشد. به نظر نمی‌رسد این مواد در تنظیم فشارخون در وضعیت استراحت تأثیری داشته باشند، ولی در کاهش فشارخون پس از فعالیت نقش دارند.

## اثرات کینین‌ها بر غدد درون‌ریز و برون‌ریز

همان گونه که قبلاً نیز ذکر شد، پره‌کالیکرئین‌ها و کالیکرئین‌ها در چندین غده از جمله پانکراس، کلیه، روده، غدد بزاقی و عرق حضور داشته و می‌توانند به داخل مایع ترشحی این غدد رها شوند. عملکرد این آنزیم‌ها در این بافت‌ها مشخص نشده است. از آن جا که کینین‌ها اثرات بارزی بر عضلات صاف دارند، ممکن است تونوسیته مجاری بزاقی و پانکراسی را نیز تنظیم کرده و به تنظیم حرکت دستگاه گوارش نیز کمک نمایند. همچنین به عنوان مدولاتور موضعی جریان خون نیز عمل می‌کنند. کینین‌ها بر انتقال آب، الکترولیت‌ها، گلوکز و اسیدهای آمینه از خلال سلول‌های اپی‌تلیال تأثیر گذاشته و ممکن است انتقال این مواد در دستگاه گوارش و کلیه را تنظیم نمایند. در نهایت، کالیکرئین‌ها ممکن است در فعال‌شدن فیزیولوژیک پروهورمون‌های متعدد از جمله پروانسولین و پرورنین ایفای نقش نمایند.

## نقش کینین‌ها در التهاب و درد

از مدت‌ها پیش آشکار شده است که برادی‌کینین عامل ایجاد چهار علامت کلاسیک التهابی ـ قرمزی، گرم‌شدن موضعی، تورم و درد می‌باشد. کینین‌ها، به سرعت پس از آسیب بافتی تولید می‌شوند و در ایجاد و دوام فرآیندهای التهابی نقش محوری دارند.

کینین‌ها در صورت تزریق به قاعده یک تاول یا تزریق داخل پوستی، مواد ایجادکننده درد قدرتمندی هستند. آنها با تحریک آوران‌های درد در پوست و احشا سبب ایجاد درد می‌شوند.

## نقش در آنژیوادم ارثی

آنژیوادم ارثی یک اختلال اتوزومی غالب است که ناشی از نقص عملکرد یا کمبود مهارکننده استراز C1 (C1-INH)، مهم‌ترین مهارکننده پروتئاز سیستم کمپلمان، انعقاد و سیستم کالیکرئین ـ کینین می‌باشد. نقص C1-INH سبب فعال شدن کالیکرئین و افزایش تشکیل برادی‌کینین شده که نفوذپذیری عروق و سایر فعالیت‌ها را افزایش داده و اپیزودهای بروز آنژیوادما را در سیستم تنفسی، گوارشی، تناسلی و انتهای عروق افزایش می‌دهد. آنژیوادم ارثی توسط داروهایی که مهار تشکیل برادی‌کینین را مهار می‌کنند، درمان می‌شود (ادامه را ببینید).

## سایر اثرات

شواهدی بر نقش محافظتی و مفید برادی‌کینین در بعضی بیماری‌های قلبی ـ عروقی خاص و آسیب‌های ناشی از حملات مغزی ایسکمیک، وجود دارد. از سوی دیگر در بعضی سرطان‌ها و بیماری‌های دستگاه اعصاب مرکزی نیز به کار گرفته شده است.

## گیرنده‌های کینین و مکانیسم‌های عمل

اعمال بیولوژیک کینین‌ها به واسطه گیرنده‌های اختصاصی واقع بر غشای بافت‌های هدف صورت می‌گیرد. دو نوع گیرنده کینین به نام‌های $B_1$ و $B_2$ شناسایی شده‌اند که براساس ترتیب قدرت آگونیستی‌شان مشخص می‌گردند هر دو این گیرنده‌ها جفت شونده با پروتئین G هستند(توجه داشته باشید که B در این جا نماینده برادی‌کینین است نه گیرنده $\beta$ آدرنرژیک). برادی‌کینین برای گیرنده $B_2$، حداکثر میل ترکیبی را داشته و پس از آن لیزیل برادی‌کینین و سپس متیونیل لیزیل برادی‌کینین قرار دارند. گیرنده $B_2$ واسطه انقباض عضلات صاف وریدی، استثناء بوده و به نظر می‌رسد بیشترین حساسیت را نسبت به لیزیل برادی‌کینین داشته باشد. شواهد اخیر حاکی از وجود دو نوع گیرنده $B_2$ تحت عنوان $B_{2A}$ و $B_{2B}$ می‌باشد.

به نظر می‌رسد گیرنده‌های $B_1$ توزیع بسیار محدودتری داشته و نقش عملکردی آنها در بافت‌های پستانداران کمتر شناخته شده است. مطالعات انجام شده بر موش‌های فاقد گیرنده‌های $B_1$ عملکردی، اظهار می‌دارند که این گیرنده‌ها در پاسخ التهابی شرکت کرده و ممکن است در اثرات طولانی مدت کینین مانند سنتز کلاژن و تقسیم سلولی نیز اهمیت داشته باشند. بالعکس، گیرنده‌های $B_2$ توزیع گسترده‌ای داشته که با تعداد اثرات بیولوژیکی که به واسطه این گیرنده صورت می‌پذیرد مطابقت دارد. گیرنده‌های $B_2$، با پروتئین G جفت شده‌اند و اتصال آگونیست به آن وقایع پیام‌رسانی متعددی را به راه می‌اندازد از جمله جابجایی کلسیم، انتقال کلر، تشکیل اکسید نیتریک و فعال‌شدن فسفولیپاز C، فسفولیپاز $A_2$ و آدنیلیل سیکلاز.

## داروهای مؤثر بر سیستم کالیکرئین - کینین

داروهایی که فعالیت سیستم کالیکرئین ـ کینین را تعدیل می‌کنند در دسترس هستند، گرچه هیچ یک استفاده بالینی گسترده‌ای ندارند. تلاش قابل توجهی جهت تولید آنتاگونیست‌های گیرنده کینین صورت گرفته است زیرا این داروها قدرت درمانی قابل ملاحظه‌ای به عنوان داروهای ضدالتهابی و ضددرد دارند. آنتاگونیست‌های رقابتی هر دو گیرنده $B_1$ و $B_2$ جهت استفاده تحقیقاتی در دسترسند. پپتیدهای [$leu^8$-des-$Arg^9$] برادی‌کینین و لیز [$leu^8$-des $Arg^9$] برادی‌کینین نمونه‌هایی از آنتاگونیست‌های گیرنده $B_1$ هستند. اولین آنتاگونیست گیرنده $B_2$ که کشف شد نیز از مشتقات پپتیدی برادی‌کینین بود. آنتاگونیست‌های نسل اول به طور گسترده در مطالعات حیوانی فارماکولوژیک گیرنده کینین به کار گرفته شده‌اند. با این وجود، نیمه عمر آن‌ها کوتاه بوده و در سطح گیرنده‌های $B_2$ انسان نیز تقریباً غیر فعالند.

**ایکاتیبانت**[1]، یک آنتاگونیست گیرنده $B_2$ نسل دوم است. دی‌کاپپتیدی بوده که مشابه برادی‌کینین میل ترکیبی بالایی برای گیرنده $B_2$ داشته و با تجویز زیرجلدی به سرعت جذب می‌شود. نشان داده شده که ایکاتیبانت در آنژیوادم ارثی مؤثر است، آنژیوادم ارثی یک اختلال اتوزومال غالب است که با اپیزودهای راجعه آنژیوادم (با واسطه برادی‌کینین) مجرای هوایی، دستگاه گوارش، انگشتان و دستگاه تناسلی بروز می‌کند. این دارو همچنین در سایر مشکلات نظیر آنژیوادم ناشی از دارو، بیماری مجرای هوایی، آسیب‌های ناشی از گرما، آسیت‌ها و پانکراتیت مؤثر می‌باشد.

اخیراً، نسل سومی از آنتاگونیست‌های گیرنده $B_2$ به وجود آمده‌اند که نمونه‌های آنها FR 173657، FR 172357 و NPC 18884 می‌باشند. این آنتاگونیست‌های خوراکی هم گیرنده‌های $B_2$ حیوانی و هم انسانی را مسدود می‌کنند. گزارش شده است که این داروها تنگی برونشی ناشی از برادی‌کینین، در خوکچه هندی، پاسخ‌های التهابی ناشی از کاراژینین[2] در موش‌های صحرایی و درک درد ناشی از **کاپسایسین**[3] در موش‌های خانگی را مهار می‌کنند. این آنتاگونیست‌ها داروهای امیدوارکننده‌ای جهت درمان درد التهابی در انسان به شمار می‌روند.

SSR240612، یک آنتاگونیست خوراکی است که برای گیرنده‌های $B_1$ در انسان و چندین گونه حیوانی دیگر انتخابی می‌باشد. این دارو در موش‌های خانگی و صحرایی، فعالیت‌های ضددرد و ضدالتهابی از خود نشان می‌دهد و در حال حاضر در مرحله پیش بالینی جهت درمان التهاب و درد نوروژنیک می‌باشد.

سنتز کینین‌ها می‌تواند با آپروتینین[4] که مهارکننده کالیکرئین است، مهار گردد. سنتز کینین همچنین توسط داروی C1-INH پلاسمایی، سینریز[5] و برینت[6] مهار می‌شود. این داروها جهت مصرف وریدی جهت درمان یا پیشگیری آنژیوادم ارثی کاربرد دارند. اکالانتید یک مهارکننده کالیکرئین پلاسمایی نوترکیب است که در این زمینه مفید است. این دارو بسیار قدرتمندتر از C1-INH بوده و به صورت زیرجلدی نیز تجویز می‌شود.

آن دسته از اعمال کینین‌ها که به واسطه تولید

---

1- Icatibant 2- Carrageenin
3- Capsaicin 4- Aprotinin
5- Cinryz 6- Berinet

پروستاگلاندین صورت می‌گیرد می‌تواند به طور غیراختصاصی توسط مهارکننده‌های سنتز پروستاگلاندین مانند آسپیرین مسدود گردد. در مقابل، اعمال کینین‌ها می‌تواند با مهارکننده‌های ACE که مانع تخریب این پپتیدها می‌شوند، تقویت گردد. در حقیقت، همان گونه که قبل از این نیز ذکر شد، مهار متابولیسم برادی‌کینین توسط مهارکننده‌های ACE نقش عمده‌ای در اثر ضد فشارخونی آن‌ها دارد.

آگونیست‌های انتخابی $B_2$ در دست مطالعه بوده و نشان داده شده است در بعضی مدل‌های حیوانی بیماری قلبی - عروقی مؤثر هستند. این داروها قابلیت درمان فشارخون بالا، هیپرتروفی میوکارد و سایر بیماری‌ها را دارند.

## ■ وازوپرسین[1]

وازوپرسین (**آرژنین وازوپرسین، AVP**؛ هورمون آنتی‌دیورتیک، ADH)، با عمل خود بر کلیه جهت افزایش بازجذب آب، نقش مهمی در کنترل درازمدت فشارخون ایفا می‌کند. این اثر و دیگر جنبه‌های فیزیولوژی AVP در فصول ۱۵ و ۳۷ مورد بحث قرار گرفته‌اند و در ادامه مطلب تکرار نمی‌شوند.

AVP با عمل تنگ‌کنندگی عروق خود، در تنظیم کوتاه مدت فشار شریانی نیز ایفای نقش می‌کند. این ماده با انفوزیون در مقادیری کم‌تر از آن چه برای ایجاد حداکثر غلظت ادراری مورد نیاز است، مقاومت محیطی تام را افزایش می‌دهد. این مقادیر در حالت عادی، فشار شریانی را بالا نمی‌برند زیرا فعالیت تنگ‌کنندگی عروقی این پپتید، با یک کاهش رفلکسی در برون‌ده قلبی همراه است. با برداشته‌شدن تأثیر این رفلکس (مثلاً در شوک) حساسیت به اثر AVP به شدت افزایش می‌یابد. حساسیت به اثر AVP در بیماران با افت فشار خون وضعیتی ایدیوپاتیک نیز بالا می‌رود. مقادیر بالاتر AVP حتی در صورت سالم‌بودن رفلکس‌ها، فشارخون را افزایش می‌دهند.

## گیرنده‌های وازوپرسین و آنتاگونیست‌های آن‌ها

سه نوع گیرنده AVP شناسایی شده‌اند، که همه آنها به پروتئین G متصل می‌شوند. **گیرنده‌های $V_{1a}$** واسطه عمل تنگ‌کنندگی عروقی وازوپرسین هستند، **گیرنده‌های $V_{1b}$** آزادسازی ACTH توسط کورتیکوتروپ‌های هیپوفیزی را تقویت می‌کنند و **گیرنده‌های $V_2$** واسطه عمل ضد ادراری آن می‌باشند. اثرات $V_{1a}$ با فعال‌شدن $G_q$ فسفولیپاز C، تشکیل اینوزیتول تری‌فسفات و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی صورت می‌گیرد و اثرات $V_2$ نیز به واسطه فعال‌شدن $G_s$ آدنیلیل سیکلاز روی می‌دهد.

آنالوگ‌های AVP با فعالیت انتخابی تنگ‌کنندگی عروقی یا ضد ادراری، ساخته شده‌اند. اختصاصی‌ترین آگونیست تنگ‌کننده عروقی $V_1$ که تاکنون ساخته است $[Phe^2$ و $Ile^3$ ،$Orn^8]$ وازوتوکسین نام دارد. آنالوگ‌های ضدادراری انتخابی برای $V_2$، ۱- دآمینو $[D\text{-}Arg^8]$ آرژنین وازوپرسین (dDAVP) و ۱- دآمینو $[Val^4, D\text{-}Arg^8]$ آرژنین وازوپرسین می‌باشند.

AVP، اثرات مفیدی در درمان شوک ناشی از اتساع عروق، حداقل تا حدی با تأثیر آگونیستی بر گیرنده $V_{1a}$، نشان داده است. **ترلی‌پرسین**[2] (تری‌گلیسرید لیزین وازوپرسین) که یک آنالوگ صناعی وازوپرسین است و در بدن به لیزین وازوپرسین تبدیل می‌شود، نیز دارای اثرات مفیدی بوده است. ترلی‌پرسین $(Orn^8$، $Ile^3$ و $Phe^2)$ و وازوتوسین احتمالاً دارای ارجحیت نسبت به وازوپرسین می‌باشد چرا که هم نیمه عمر بلندتری دارد و هم نسبت به گیرنده $V_1$، انتخابی‌تر است.

آنتاگونیست‌های مربوط به اثر تنگ‌کنندگی عروق AVP نیز موجودند. آنتاگونیست پپتیدی $d(CH2)_5[Tyr(Me)^2]AVP$، فعالیت ضد اکسی‌توسینی نیز دارد اما فعالیت ضدادراری AVP را آنتاگونیزه نمی‌کند. یک آنتاگونیست دیگر AVP، $d(CH2)_5[Tyr(Me)^2, Dab^5]$، فقدان فعالیت آنتاگونیستی اکسی‌توسین می‌باشد اما اندکی واجد فعالیت ضد $V_1$ دارد. اخیراً آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی گیرنده $V_{1a}$ که خوراکی هستند نیز کشف شده‌اند که رلکوواپتان[3] و SRX251 نمونه‌ای از آنها می‌باشند.

آنتاگونیست‌های $V_{1a}$ به خصوص در آشکارکردن نقش AVP در تنظیم فشارخون در شرایطی مانند هیدراتاسیون و خونریزی مفیدند. این داروها قابلیت درمان بسیار زیادی در بیماری‌های نظیر رینود، ادم مغزی، بیماری حرکت سرطان، preterm labor و کاهش خشم دارند. فشارخون بالا و نارسایی قلبی را دارند. تاکنون، اغلب مطالعات بر نارسایی قلبی متمرکز بوده است و نتایج امیدوارکننده‌ای با آنتاگونیست‌های $V_2$ نظیر **تولواپتان** که جهت مصرف در هایپوناترمی کاربرد دارد، به دست آمده است. با این وجود، آنتاگونیست‌های $V_{1a}$ نیز این قابلیت را داشته و **کونیواپتان**[4] (YMO87) که دارویی با اثرات آنتاگونیستی $V_{1a}$ و

1- Vasopressin
2- Terlipressin
3- relcovaptan
4- Conivaptan

$V_2$ است نیز جهت درمان هیپوناترمی تأیید شده است (فصل ۱۵ را ببینید).

## ■ پپتیدهای ناتریورتیک

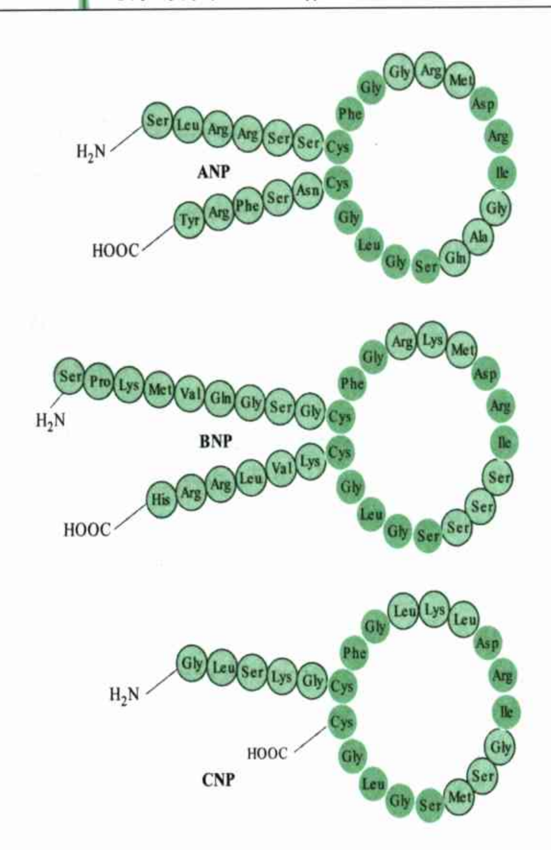
### سنتز و ساختار

دهلیزها و دیگر بافت‌های پستانداران حاوی خانواده‌ای از پپتیدها با خواص ناتریورتیک، دیورتیک، شل‌کنندگی عروقی و ... هستند. این خانواده متشکل از پپتید ناتریورتیک دهلیزی[1] (ANP)، پپتید ناتریورتیک مغزی[2] (BNP) و پپتید ناتریورتیک نوع C[3] (CNP) می‌باشند. این پپتیدها، همگی دارای یک حلقه ۱۷- آمینواسید دی‌سولفید هستند و انتهای N و C متفاوت می‌باشند (شکل ۵-۱۷). پپتید چهارم با نام اوردیلاتین[4]، ساختاری مشابه ANP به علاوه چهار اسید آمینه بیشتر در انتهای N می‌باشد. اثرات کلیوی این پپتیدها در فصل ۱۵ بحث شده است.

ANP از انتهای کربوکسیل یک پیش‌ساز مشترک به نام پره‌پرو ANP مشتق می‌شود. ANP عمدتاً در سلول‌های دهلیزی قلب سنتز می‌شود اما توسط نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی در عضله بطنی و در ریه‌ها نیز سنتز می‌گردد.

مهمترین عامل تقویت‌کنندهٔ آزادشدن ANP از قلب را کشش دهلیزی به واسطه فعال‌کردن کانال‌های یونی حساس به تحریک مکانیکی باشد. همچنین آزادشدن ANP با افزایش حجم، تغییر از وضعیت ایستاده به درازکش و نیز ورزش نیز افزایش می‌یابد. هم چنین آزادشدن ANP می‌تواند با تحریک سمپاتیک از طریق گیرنده‌های $\alpha_{1A}$ اندوتلین‌ها (ادامه مطلب را ببینید) از طریق گیرنده $ET_A$، گلوکورتیکوئیدها و وازوپرسین نیز افزایش یابد. غلظت پلاسمایی ANP در شرایط پاتولوژیک مختلفی از جمله نارسایی قلبی، آلدوسترونیسم اولیه، نارسایی کلیوی مزمن و سندرم ترشح نامتناسب ADH نیز بالا می‌رود.

تجویز ANP سبب افزایش فوری و بارز دفع سدیم و جریان ادراری می‌گردد. سرعت تراوش گلومرولی، بدون تغییر (یا تغییر اندک) در جریان خون کلیوی افزایش می‌یابد، به گونه‌ای که کسر تراوشی نیز افزایش می‌یابد. ناتریوروز ناشی از ANP به طور واضح، هم به علت افزایش سرعت تراوش گلومرولی و هم کاهش بازجذب سدیم در لوله نزدیک می‌باشد. ANP، ترشح رنین، آلدوسترون و AVP را نیز مهار کرده و این تغییرات نیز ممکن است دفع سدیم و آب را افزایش دهند. در نهایت، ANP سبب اتساع عروقی شده و فشارخون شریانی را پایین می‌آورد. سرکوب تولید ANP یا انسداد عمل آن، پاسخ ناتریورتیک به




**شکل ۵-۱۷.** ساختار پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP)، پپتید ناتریورتیک مغزی (BNP) و پپتید ناتریورتیک نوع C (CNP). توالی‌های مشترک در هر سه پپتید با رنگ سبز نشان داده شده‌اند.

افزایش حجم را مختل کرده و فشارخون را بالا می‌برد.

همچون ANP، BNP در قلب ساخته می‌شود. BNP به دو فرم ۲۶ یا ۳۲ اسید آمینه‌ای موجود است (شکل ۵-۱۷). به نظر می‌رسد آزادشدن BNP نیز مانند ANP وابسته به حجم باشد. در حقیقت این دو پپتید ممکن است با هم ترشح شوند. BNP فعالیت ناتریورتیک، دیورتیک و افت فشارخونی مشابه ANP از خود بروز می‌دهد اما غلظت BNP در گردش پایین‌تر است.

CNP از ۲۲ اسید آمینه تشکیل شده است (شکل ۵-۱۷). این ماده غالباً در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شود اما در بافت‌های متعدد دیگری از جمله اندوتلیوم عروقی، کلیه‌ها و روده

1- Atrial Natriuretic Peptide
2- Brain Natriuretic Peptide
3- C-type Natriuretic Peptide
4- Urodilatin

نیز حضور دارد. غلظت CNP در گردش خون چشمگیر نیست. CNP فعالیت ناتریورتیک و دیورتیک کمتری نسبت به ANP و BNP دارد اما یک متسع‌کننده عروقی قدرتمند بوده و می‌تواند در تنظیم مقاومت محیطی نقش داشته باشد.

اورودیلاتین، در توبول‌های دیستال کلیوی و طی فرآیندهای جانبی از پیش‌ساز ANP، ساخته می‌شود. دارای اثرات قدرتمند دفع نمک و آب می‌باشد و بنابراین یک تنظیم کننده پاراکرین دفع سدیم و آب می‌باشد. همچنین باعث شل‌شدن عضلات عروق صاف می‌گردد.

## فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک

اعمال بیولوژیک پپتیدهای ناتریورتیک به واسطه گیرنده‌های اختصاصی واجد میل ترکیبی بالا که بر سطح سلول‌های هدف واقعند، صورت می‌گیرد. ۳ نوع گیرنده به نام‌های $ANP_A$، $ANP_B$ و $ANP_C$ (که همچنین با نام‌های $NPR_1$، $NPR_2$ و $NPR_3$ شناخته می‌شوند) شناسایی شده‌اند. گیرنده $ANP_A$ از یک پروتئین سرتاسر غشایی با فعالیت گوانیلیل سیکلازی تشکیل شده است که فعالیت آنزیمی آن مرتبط با میدان درون ـ سلولی آن می‌باشد. لیگاندهای اصلی آن $ANP_A$ و BNP می‌باشند. گیرنده $ANP_B$ از نظر ساختاری مشابه گیرنده $ANP_A$ بوده اما به نظر می‌رسد لیگاند اصلی آن CNP باشد. گیرنده‌های $ANP_C$ سبب مهار آدنیلیل سیکلاز یا فعال‌شدن فسفودی‌استراز C جفت می‌شود که به هر سه پپتید ناتریورتیک متصل می‌شود.

پپتیدهای ناتریورتیک نیمه‌عمر کوتاهی در گردش خون دارند. این پپتیدها توسط NEP24/11 که یک اندوپپتیداز خنثی است در کلیه، کبد و ریه متابولیزه می‌گردند. مهار این اندوپپتیداز منجر به افزایش سطوح درگردش‌پپتیدهای ناتریورتیک، ناتریورز و دیورز می‌شود. این پپتیدها با اتصال به گیرنده‌های $ANP_c$ در اندوتلیوم عروقی نیز از گردش‌خون پاک می‌شوند. این گیرنده با میل ترکیبی یکسان به پپتید ناتریورتیک‌ها متصل می‌گردد. این گیرنده و پپتید متصل به آن به‌داخل سلول رفته، پپتید به‌صورت آنزیمی تخریب‌شده و گیرنده به سطح سلول باز می‌گردد. مبتلایان به نارسایی قلبی سطوح پلاسمایی بالاتری از ANP و BNP دارند و ماده اخیر [BNP] به‌عنوان یک نشانگر تشخیصی و تعیین‌کننده پیش‌آگهی در این شرایط ظاهر شده است.

## نقش بالینی پپتیدهای ناتریورتیک

پپتید ناتریورتیک می‌تواند به عنوان یک ANP نوترکیب (**کارپریتید**) یا BNP (**نزیریتید**) تجویز شود. این پپتیدها سبب شل شدن عروق، ناتریورز و مهار سیستم رنین ـ آنژیوتانسین ـ آلدسترون می‌شوند. به نظر می‌رسد این اثرات در درمان نارسایی احتقانی قلبی بسیار مؤثر باشد اما مطالعات بالینی نتایج متغیری را نشان می‌دهند. غلظت سرمی BNP آندروژن در نارسایی قلبی افزایش یافته و مانیتور کردن این پپتید به نظر می‌رسد ارزش تشخیص و پیش‌آگهی‌دهنده‌گی دارد.

سطح سرمی پپتیدهای ناتریورتیک با مهارکننده‌های وازوپپتیدی افزایش می‌یابد. دو گونه جدید از داروهای قلبی و عروقی که آنزیم‌های متالوپروتئیناز را مهار می‌کند شامل NEP24/11 و ACE می‌باشد که این داروهای جدید سطوح پپتیدهای ناتریورتیک را افزایش داده و ANGII را کاهش می‌دهند. بنابراین شل شدن عروق را افزایش، انقباض را کاهش و سبب افزایش دفع سدیم می‌شوند که سبب کاهش مقاومت محیطی و کاهش فشارخون می‌شود.

مهارکننده‌های وازوپپتیدازی که اخیراً به تأیید رسیده‌اند شامل **اومپاتریلات**[1]، **سامپاتریلات**[2] و **فاسیدوتریلات**[3] می‌باشند. اومپاتریلات که موردتوجه بسیاری قرارگرفته فشارخون را در مدل‌های حیوانی کاهش می‌دهند و موجب کاهش فشارخون و بهبود عملکرد قلبی در نارسایی قلبی در انسان می‌شوند. متأسفانه اومپاتریلات سبب بروز آنژیوادم به همراه سرم و سرگیجه شده و جهت مصرف بالینی به تأیید نرسیده است.

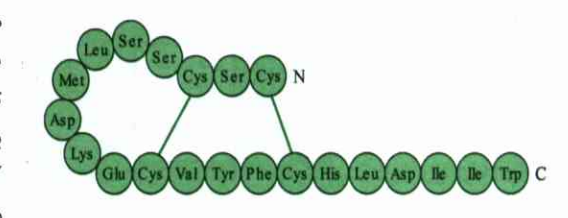
# ■ اندوتلین‌ها

اندوتلیوم منبع مواد متسع‌کننده ($PGI_2$ و اکسید نیتریک) و تنگ‌کننده عروقی مختلفی است که گروه اخیر شامل خانوادهٔ اندوتلین با پپتیدهای تنگ‌کننده عروقی قدرتمندی است که اولین بار از سلول‌های اندوتلیال آئورت جدا شده‌اند.

## بیوسنتز، ساختار و کلیرانس

سه ایزوفرم از اندوتلین شناسایی شده است: **ET-1** (ایزوفرمی که ابتدا توصیف شد) و دو پپتید مشابه به نام‌های **ET-2** و **ET-3**. هر ایزوفرم محصول یک ژن متفاوت بوده و به فرم پره ـ پرو سنتز می‌شود، سپس به پروپپتید و پس از آن به پپتید بالغ تبدیل می‌گردد. تبدیل‌شدن به پپتیدهای بالغ از طریق عمل آنزیم تبدیل‌کننده اندوتلین صورت می‌گیرد. هر اندوتلین یک پپتید ۲۱ اسید آمینه‌ای حاوی ۲ پل دی‌سولفیدی است. ساختار ET-1 در شکل ۶–۱۷ نشان داده شده است.

1- ompatrilat
2- sampatrilat
3- fasidotrilat




**شکل ۶-۱۷.** ساختار اندوتلین -۱ در انسان

اندوتلین‌ها به طور گسترده در بدن پراکنده شده‌اند. ET-1، اندوتلین غالب مترشحه از اندوتلیوم عروقی است. این ماده توسط نورون‌ها و آستروسیت‌های سیستم عصبی مرکزی و اندومتر، سلول‌های مزانژیال کلیوی، سرتولی، اپی‌تلیال پستان و ... نیز تولید می‌گردد، ET-2 غالباً در کلیه‌ها و روده ساخته می‌شود. هرچند ET-3 در مغز بالاترین غلظت را دارد اما در دستگاه گوارش، ریه و کلیه نیز موجود است. اندوتلین‌ها در خون نیز با غلظت پایین حضور دارند، بنابراین عملاً به صورت موضعی به شیوه پاراکرین یا اتوکرین عمل می‌کنند (نه به عنوان هورمون‌های در گردش).

بیان ژن ET-1 توسط فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها از جمله فاکتور رشد تغییر شکل‌دهنده $\beta$ (TGF-$\beta$) و اینترلوکین -۱ (IL-1)، مواد مؤثر بر عروق از جمله ANG II و AVP و نیز استرس مکانیکی افزایش می‌یابد. بیان این ژن توسط اکسید نیتریک، پروستاسیکلین و پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) مهار می‌شود.

کلیرانس اندوتلین‌ها از گردش خون سریع بوده و در بر گیرنده هم تخریب آنزیمی توسط NEP24/11 و هم کلیرانس توسط گیرنده $ET_B$ می‌باشد.

## اثرات

اندوتلین‌ها آثار گسترده‌ای در بدن اعمال می‌کنند، به خصوص سبب تنگی عروقی وابسته به دوز بسیار شدیدی، در اغلب بسترهای عروقی می‌شوند. تجویز داخل وریدی ET-1 سبب کاهش سریع و گذرای فشارخون شریانی و سپس افزایش پایدار آن می‌گردد. افت فشارخون از رهاشدن پروستاسیکلین و اکسید نیتریک از اندوتلیوم عروقی ناشی می‌شود در حالی که افزایش آن به علت انقباض مستقیم عضلات صاف عروقی است. همچنین اندوتلین‌ها به طور مستقیم آثار اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت بر قلب اعمال کرده و نیز تنگ‌کننده‌های قدرتمند عروق کرونری می‌باشند. این مواد بر کلیه اثر کرده و سبب تنگی عروق و کاهش سرعت تراوش گلومرولی و دفع سدیم و آب می‌گردند. در دستگاه تنفس، این مواد سبب انقباض قوی عضلات صاف نای و برونش‌ها می‌شوند. اندوتلین‌ها با چندین سیستم اندوکرین تداخل کرده و ترشح رنین، آلدوسترون، AVP و پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) را افزایش می‌دهند. اندوتلین‌ها اثرات مختلفی بر سیستم عصبی مرکزی و محیطی، دستگاه گوارش، کبد، دستگاه ادراری، دستگاه تولید مثلی مذکر و مونث، چشم، دستگاه اسکلتی و پوست اعمال می‌کنند. در نهایت، ET-1، میتوژنی قوی برای سلول‌های عضلانی عروقی، میوسیت‌های قلب و سلول‌های مزانژیال گلومرولی است.

گیرنده‌های اندوتلین در سراسر بدن پراکنده‌اند. ۲ نوع گیرنده اندوتلین به نام‌های **$ET_A$** و **$ET_B$** کلون و ردیف‌یابی شده‌اند. گیرنده‌های ET-A، میل ترکیبی بالایی برای ET-1 و میل ترکیبی پایینی برای ET-3 دارند. بر سلول‌های عضلانی عروق واقعند و در آنجا سبب انقباض عروقی می‌شوند (شکل ۷-۱۷). گیرنده‌های $ET_B$ میل ترکیبی تقریباً یکسانی برای ET-1 و ET-3 داشته و عمدتاً بر سلول‌های اندوتلیال عروق واقعند و در آن جا سبب آزادسازی $PGI_2$ و اکسید نیتریک می‌گردند. بعضی از گیرنده‌های $ET_B$ نیز بر سلول‌های عضلات صاف حضور دارند که واسطه اثرات انقباضی عروقی می‌باشند. هر دو نوع گیرنده متعلق به خانواده گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G و واجد ۷ رشته ترانس ممبران می‌باشند.

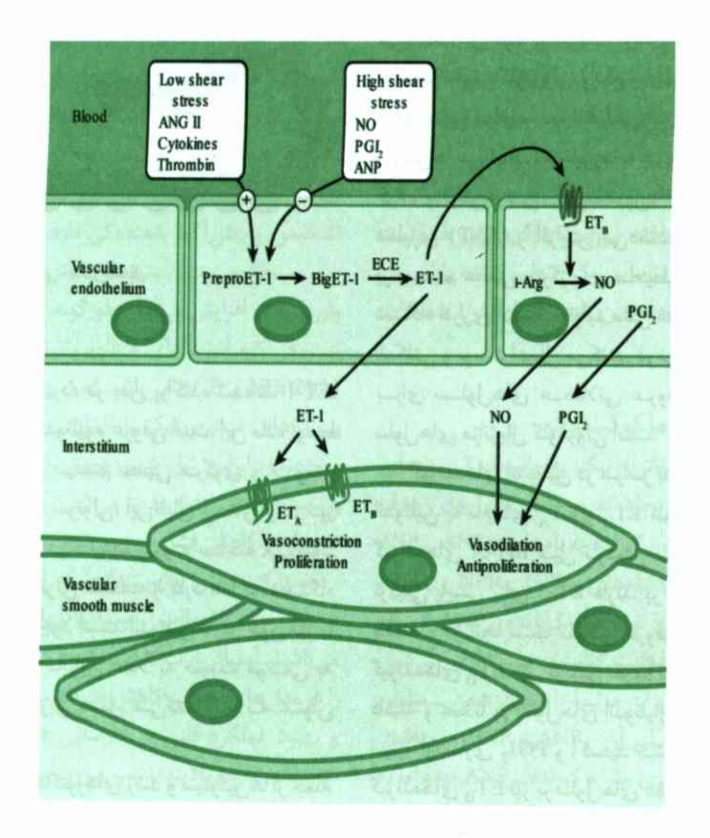
مکانیسم‌های انتقال پیامی که با اتصال ET-1 به گیرنده‌های عروقی خود فعال می‌شوند، عبارتند از: تحریک فسفولیپاز C، تشکیل اینوزیتول تری فسفات و آزادشدن کلسیم از شبکه آندوپلاسمی که منجر به تنگی عروقی می‌گردد. برعکس، تحریک سنتز $PGI_2$ و اکسید نیتریک منجر به کاهش غلظت کلسیم داخل سلولی و اتساع عروقی می‌شود.

## مهارکننده‌های سنتز و عمل اندوتلین

سیستم اندوتلین را می‌توان با آنتاگونیست‌های گیرنده و داروهایی که آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین را مهار می‌کنند، مسدود نمود. گیرنده‌های اندوتلین $ET_A$ و $ET_B$ می‌توانند به طور انتخابی مسدود شده و یا هر دو با آنتاگونیست‌های غیرانتخابی $ET_A$-$ET_B$ مهار شوند.

**بوسنتان**[1]، یک مسدودکنندهٔ گیرنده غیرانتخابی است. این

1- Bosentan




**شکل ۷-۱۷.** تولید اندوتلین -۱ (ET-1) در اندوتلیوم عروقی و اثرات مستقیم و غیرمستقیم آن بر عضلات صاف با واسطه گیرنده‌های $ET_A$ و $ET_B$. ANG II= آنژیوتانسین II؛ ANP= پپتید ناتریورتیک دهلیزی؛ Arg= آرژنین؛ ProET-1, BigET-1. ECE= آنزیم تغییر دهنده اندوتلیال؛ NO= نیتریک اکسید؛ prepro ET-1 و پیش‌ساز BigET-1؛ $PGI_2$= پروستاگلاندین $I_2$.

دارو از راه خوراکی، تجویز شده و هم افت فشار گذرای اولیه ($ET_B$) و هم افزایش طولانی مدت آن ($ET_A$) در پاسخ به اندوتلین داخل وریدی را مهار می‌نماید. تعداد زیادی از آنتاگونیست‌های خوراکی و انتخابی‌تر گیرنده اندوتلین به وجود آمده‌اند که جهت استفاده تحقیقاتی در دسترس می‌باشند. به عنوان مثال می‌توان به آنتاگونیست‌های اختصاصی $ET_A$، نظیر **آمبری‌سنتان**[1]، که توسط سازمان غذا و دارو جهت درمان فشارخون شریان‌های ریوی به تأیید رسیده و **سیتاکسنتان**[2] اشاره کرد. یک داروی آنتاگونیست گیرنده آندوتلین که با اثرات دوگانه اخیراً کشف شده است **ماسیتنتان**[3] نام دارد که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا به تأیید رسیده است که به نظر می‌رسد در پرفشاری خون ریوی کارا بوده و با کمترین اثرات جانبی بهتر تحمل می‌شود.

تشکیل اندوتلین‌ها را می‌توان با مهار آنزیم تبدیل‌کننده اندوتلین توسط فسفورامیدون مسدود کرد. فسفورامیدون[4] برای آنزیم تبدیل‌کننده اندوتلین اختصاصی نیست اما در حال حاضر چندین مهارکننده انتخابی‌تر شامل CGS35066 نیز برای تحقیق در دسترسند. اگرچه به نظر می‌رسد قابلیت درمانی این داروها شبیه آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین باشد (ادامه مطلب را ببینید)، اما استفاده از آنها تحت‌الشعاع آنتاگونیست‌های اندوتلین قرار گرفته است.

## نقش‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک اندوتلین: اثرات آنتاگونیست‌های اندوتلین

تجویز سیستمیک آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین یا مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده اندوتلین سبب اتساع عروقی و

1- Ambrisentan
2- Citaxsentan
3- Macitentan
4- Phosphoramidon

کاهش فشار شریانی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. تجویز داخل شریانی این داروها در انسان منجر به اتساع عروقی تدریجی در ساعد نیز می‌گردد. این مشاهدات، شواهدی فراهم می‌آورند که سیستم اندوتلین در تنظیم تونوسیته عروق، حتی در حالت، استراحت شرکت می‌کند. فعالیت سیستم در مردان بیشتر از زنان می‌باشد. همچنین با افزایش سن افزایش می‌یابد، اثری که می‌توان با ورزش‌های ایروبیک منظم با آن مقابله کرد.

تولید فزایندهٔ ET-1 در بیماری‌های قلبی ـ عروقی مختلف از جمله فشارخون بالا، هیپرتروفی قلبی، نارسایی قلبی، آترواسکلروز، بیماری عروق کرونر و انفارکتوس میوکارد نقش دارد. همچنین ET-1 در بیماری‌های ریوی چون آسم و فشار خون بالای ریوی، بیماری‌های کلیوی، و بدیخمی‌ها شامل سرطان تخمدان تأثیر دارند.

آنتاگونیست‌های اندوتلین پتانسیل قابل توجهی در درمان این بیماری‌ها برخوردار هستند. در واقع، این اثرات آنتاگونیستی توسط عواملی چون بوسنتان[1]، سیتاکسنتان[2] و آمبری‌سنتان[3]، تا میزان متوسطی در بیماران مبتلا به افزایش فشارخون ریوی مفید بوده است و به خوبی نیز تحمل شده است. همچنین امیدهای فراوانی جهت به کارگیری این داروها در فشارخون بالای مقاوم، بیماری کلیوی مزمن، بیماری‌های بافت همبند و خونریزی‌های تحت عنکبوتیه وجود دارد ولی کارآزمایی‌های انجام شده این دارو در درمان نارسایی قلبی احتقانی، چندان امیدوارکننده نبوده است.

آنتاگونیست‌های اندوتلین، گاهی سبب افت فشارخون سیستمیک، افزایش ضربان قلب، برافروختگی یا ادم صورت و سردرد می‌شوند. اثرات بالقوه آن‌ها بر دستگاه گوارش شامل تهوع، استفراغ و یبوست می‌باشد. آنتاگونیست‌های اندوتلین به دلیل آثار تراتوژنیک در حاملگی ممنوعیت دارند. بوسنتان با سمیت کبدی کشنده همراه بوده و بیمارانی که این دارو را دریافت می‌کنند باید هر ماه آزمایشات عملکرد کبدی بدهند. نتیجه منفی آزمایش بارداری در زنان سنین بارداری جهت تجویز این دارو مورد نیاز است.

## ■ پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق

پپتید روده‌ای مؤثر بر عروق[4] (VIP) یک پپتید ۲۸ اسید آمینه‌ای است که متعلق به خانوادهٔ گلوکاگون ـ سکرتین[5] پپتیدها می‌باشد. VIP به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی پراکنده است و در آنجا به عنوان یکی از ناقلان عصبی اصلی عمل می‌کند. VIP در نورون‌های پره‌سیناپتیک کولینرژیک در دستگاه اعصاب مرکزی و نورون‌های پپتیدرژیکی که بافت‌های مختلف از جمله قلب، ریه‌ها، دستگاه گوارشی، دستگاه ادراری ـ تناسلی، پوست، چشم‌ها و تخمدان‌ها و تیروئید را عصب‌دهی می‌کنند، حضور دارد. بسیاری از عروق خونی توسط نورون‌های VIP عصب‌دهی می‌شوند. VIP همچنین در اندام‌های حیاتی ایمنی نظیر تیموس و طحال و غدد لنفاوی حضور دارد. VIP در خون نیز یافت می‌شود جایی که به سرعت تجزیه می‌شود، لذا به نظر نمی‌رسد که به عنوان هورمون عمل کند. VIP دارای اثرات بیولوژیکی بسیاری از جمله دخالت در فرآیندهای متابولیک، ترشح اندوکرین و اگزوکرین غدد، تمایز سلولی، شل‌شدن عضلات صاف و پاسخ‌های ایمنی، می‌باشد.

VIP اثرات چشمگیری بر دستگاه قلبی ـ عروقی اعمال می‌کند. این ماده سبب اتساع عروقی بارز در اکثر بسترهای عروقی شده و از این نظر هر مول آن از استیل کولین قوی‌تر است. VIP در قلب سبب اتساع عروق کرونری شده و اثرات اینوتروپیک و کرونوتروپیک مثبت اعمال می‌نماید. بنابراین ممکن است در تنظیم جریان خون کرونری، انقباض قلبی و ضربان قلب شرکت کند.

اثرات VIP به واسطه گیرنده‌های جفت شده با پروتئین G صورت می‌پذیرد. ۲ نوع گیرنده VIP به نام‌های **VPAC1** و **VPAC2**، از بافت‌های انسانی کلون شده‌اند. هر دو نوع گیرنده به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی، قلب، عروق خونی و دیگر بافت‌ها پراکنده شده‌اند. VIP شباهت بسیار زیادی ب هر دو نوع گیرنده دارد. اتصال VIP به گیرنده‌های خود منجر به فعال‌شدن آدنیلیل سیکلاز و تشکیل cAMP می‌شود که مسئول اتساع عروقی و بسیاری از اثرات دیگر این پپتید است. سایر اعمال VIP ممکن است به واسطه سنتز اینوزیتول فسفات و متابولیزه شدن کلسیم صورت گیرد. VIP همچنین با تمایل کم به گیرنده پپتیدی فعال شونده با آدنیلیل سیکلاز هیپوفیزی مشابه VIP متصل می‌شود.

آنالوگ‌های VIP که نسبت به پپتید اصلی نیمه‌عمر طولانی‌تری دارند، جهت استفاده تحقیقاتی در دسترسند. یک نمونه از آنها را می‌توان با عنوان استئاریل N17e-VIP نامید. این داروها دارای پتانسیل درمانی در بیماری‌های قلبی ـ عروقی، ریوی، گوارشی و دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشند. همچنین

1- Bosentan
2- Sitaxsentan
3- Ambrisentan
4- Vasoactive intestinal peptide
5- glucagon-secretin

## درمان پرفشاری خون ریوی

پرفشاری خون ریوی ایدوپاتیک (PAH) یک شرایط کشنده و پیشرونده بوده که علائم و نشانه‌های آن شامل دیس‌پنه، درد قفسه سینه، سنکوپ، آریتمی قلبی و نارسایی قلب راست می‌باشد. مصرف اکسیژن مداوم در غالب بیماران و مصرف ضد انعقادها از جمله راهکارهای مدیریت این بیماری است. درمان پزشکی که جهت بالا بردن مقاومت عروق ریوی استفاده شده‌اند نسبت به پرفشاری خون معمولی موفقیت کمتری داشته است (فصل ۱۱ را ببینید). علاوه بر مصرف آنتاگونیست‌های آندوتلین که در متن آورده شده است (برای مثال بوسنتان، آمبریسنتان و آمسیتنتان در درمان PAH به تأیید رسیده‌اند). عوامل وازواکتیو که جهت درمان PAH ساخته شده‌اند شامل پروستاگلاندین‌ها (نظیر اپوپروستنول، تری‌پروستینیل و ایلوپروست). نیتریک اکسید، مهارکننده‌های PDE-5 (سیلدنافیل، تادالافیل) و مسدودکننده‌های کانال کلسیم (نیفدیپین، آملودیپین، و دیلتیازیم) می‌باشند. **ریوسیگوات**[1] یک مولکول کوچک حلال فعال‌کننده گوانیلیل سیکلاز میزان cGMP را مستقل از نیتریک اکسید افزایش داده و فشارخون ریوی را کاهش داده و طول دوره ورزش را افزایش می‌دهد. ریوسیگوات در آمریکا در سال ۲۰۱۳ به تأیید رسیده است. **فاسودیل**[2] یک مهارکننده انتخابی RhoA/Rho کیناز (ROCK) است که پرفشاری خون ریوی را کاهش می‌دهد. درمان جراحی شامل ایجاد شانت بین دهلیز راست و دهلیز چپ و پیوند ریه مؤثر است.

ممکن است دارای اثرات مفیدی در درمان بیماری‌های مختلف التهابی و دیابت نیز می‌باشند. در واقع بعضی از مشتقات VIP در حال حاضر، در مراحل ارزیابی پیش‌بالینی و بالینی ارزیابی جهت در درمان دیابت نوع ۲ و بیماری انسدادی ریوی مزمن قرار دارند. متأسفانه بعضی موانع همچون فراهمی‌زیستی پایین تجویز خوراکی دارو، متابولیسم سریع در خون و کاهش فشارخون از محدودیت فعلی کاربرد این دارو می‌باشند. آنتاگونیست‌های گیرنده VIP نیز در حال ساخته‌شدن می‌باشند.

## ■ ماده P

ماده P[3] متعلق به خانواده **تاکی‌کینین**[4] از پپتیدهایی است که توالی انتهای کربوکسیل (Phe-Gly-leu-Met) مشترکی دارند. دیگر اعضای این خانواده **نوروکینین A**[5] و **نوروکینین B**[6] هستند. ماده P، ۱۱ اسید آمینه‌ای بوده در حالی که نوروکینین‌های A و B دکاپپتید هستند.

ماده P در سیستم عصبی مرکزی، به عنوان یک ناقل عصبی (فصل ۲۱ را ببینید) و نیز در دستگاه گوارش به عنوان یک ناقل در سیستم عصبی روده‌ای و به عنوان یک هورمون موضعی ایفای نقش می‌نماید (فصل ۶ را ببینید).

مادهٔ P مهم‌ترین عضو خانوادهٔ تاکی‌کینین می‌باشد. این ماده اثرات مختلفی در مغز اعمال می‌کند که کاملاً شناخته نشده‌اند اما حاکی از نقش این پپتید در رفتار، اضطراب، افسردگی، تهوع و استفراغ می‌باشند. این ماده یک متسع‌کننده شریانچه‌ای قدرتمند است که در انسان و چندین گونه از حیوانات افت فشارخون بارز ایجاد می‌کند. این اتساع عروقی به واسطه آزادشدن اکسید نیتریک از اندوتلیوم صورت می‌گیرد. بالعکس، ماده P سبب انقباض عضلات صاف وریدی، روده‌ای و برونشی می‌گردد. همچنین این ماده ترشح غدد بزاقی را تحریک کرده و سبب تولید ادرار و ناتریورز در کلیه می‌گردد.

اعمال ماده P و نوروکینین‌های A و B توسط ۳ گیرنده تاکی‌کینینی جفت شده با پروتئین $G_q$ به نام‌های $NK_1$، $NK_2$ و $NK_3$، صورت می‌پذیرد. ماده P لیگاند ترجیحی $NK_1$ است که گیرنده تاکی‌کینینی غالب در مغز انسان می‌باشد. با این وجود، نوروکینین‌های A و B نیز میل ترکیبی قابل توجهی برای این گیرنده دارند. در انسان، اغلب اثرات ماده P بر سیستم عصبی مرکزی و محیطی به واسطه گیرنده‌های $NK_1$ انجام می‌شود. هر سه زیرگروه این گیرنده، به آنزیم اینوزیتول تری‌فسفات سنتتاز و متابولیز کلسیم، وابسته می‌باشند.

چندین آنتاگونیست غیر پپتیدی گیرنده $NK_1$ به وجود آمده‌اند. این ترکیبات خوراکی بسیار انتخابی بوده و وارد مغز می‌شوند. کارآزمایی‌های بالینی اخیر نشان داده‌اند که این آنتاگونیست‌ها ممکن است در درمان افسردگی و دیگر اختلالات و نیز پیشگیری از استفراغ ناشی از شیمی درمانی و پس از جراحی مفید باشند. اولین داروی این دسته که جهت پیشگیری از تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی مورد تأیید قرار گرفته است، **آپرپیتانت**[7] می‌باشد (فصل ۶۲ را ببینید). **فوساپریستانت** (Fosaprepitant) پیش‌دارویی بوده که پس از تجویز وریدی به آپرپیتانت تبدیل می‌شود و ممکن است

1- Riociguat
2- Fasudil
3- Substance P
4- Tachykinin
5- Neurokinin A
6- Neurokinin B
7- Aprepitant

جایگزین مناسبی برای آپرپیتانت خوراکی باشد.

مطالعات اخیر نقش $P\text{-}NK_1$ را در سرطان به تأیید رسانده است. ماده P و گیرنده‌های $NK_1$ در انواع مختلف سلول‌های توموری حضور دارند و آنتاگونیست اثر ضد توموری دارند بنابراین داروهایی نظیر آپرپیتانت می‌توانند نقش ضد سرطانی داشته باشد.

## ■ نوروتنسین

نوروتنسین[1] (NT)، یک تری‌دکاپپتید است که اولین بار از سیستم عصبی مرکزی جدا شده اما متعاقباً در دستگاه گوارش و گردش خون نظیر قلب، شش، کبد، پانکراس و طحال نیز یافت شد. این ماده به عنوان بخشی از یک پیش ماده بزرگ‌تر ساخته می‌شود. این پیش ماده حاوی **نورومدین N**[2] نیز می‌باشد که یک پپتید ۶ اسید آمینه‌ای شبیه NT است.

تجزیه این پیش ماده در مغز عمدتاً به تشکیل NT و **نورومدین N** می‌انجامد. این دو ماده با هم از پایانه‌های عصبی آزاد می‌شوند. تجزیه این پیش ماده در روده به تشکیل NT و یک پپتید بزرگ‌تر که حاوی توالی نورومدین N در انتهای کربوکسیل خود است، می‌انجامد. هر دو پپتید پس از صرف غذا به گردش خون ترشح می‌شوند. اکثر فعالیت NT با واسطه ۶ اسید آمینه انتهایی NT(8-13) صورت می‌پذیرد.

NT نیز مانند بسیاری از نوروپپتیدهای دیگر عملکردی دوگانه دارد: در سیستم عصبی مرکزی یک ناقل یا تنظیم‌کننده عصبی است و در محیط به عنوان یک هورمون موضعی عمل می‌کند. NT با تجویز مرکزی اثرات قدرتمندی از جمله کاهش درجه حرارت بدن، تسکین درد و تعدیل انتقال عصبی دوپامین، و گلوتامات اعمال می‌کند. این ماده با تجویز به داخل گردش خون محیطی، سبب اتساع عروقی، افت فشارخون، افزایش نفوذپذیری عروقی، افزایش ترشح چندین هورمون از هیپوفیز قدامی، هیپرگلیسمی، مهار ترشح اسید و پپسین معدی و مهار حرکت آن می‌گردد. همچنین دارای اثراتی بر سیستم ایمنی می‌باشد.

در سیستم عصبی مرکزی، ارتباطات نزدیکی بین سیستم NT و دوپامین وجود دارد و NT ممکن است در اختلالات بالینی که مسیرهای دوپامین را درگیر می‌کنند (مانند شیزوفرنی، بیماری پارکینسون و سؤمصرف دارو) نیز دخیل باشد. در همین رابطه، نشان داده شده است که تجویز مرکزی NT در جوندگان اثراتی مشابه داروهای ضد سایکوز ایجاد می‌کند.

اثرات NT به واسطه ۳ نوع گیرنده به نام‌های **$NTR_1$**، **$NTR_2$** و **$NTR_3$** (که با نام $NTS_1$، $NTS_2$ و $NTS_3$ نیز شناخته می‌شوند) اعمال می‌شود. گیرنده‌های $NTR_1$ و $NTR_2$ متعلق به ابر خانواده گیرنده‌های جفت شده با پروتئین Gq و واجد ۷ رشته ترانس ممبران بوده و گیرنده $NTR_3$ نیز پروتئینی با یک رشته ترانس ممبران است که از لحاظ ساختاری ارتباطی به $NTR_1$ و $NTR_2$ ندارد که متعلق به خانواده‌ای از پروتئین‌های مرتب‌کننده است و بنابراین به عنوان $NTR_3$/Sortlin شناخته می‌شود. پتانسیل درمانی NT در درمان سایکوز به دلیل تخریب سریع آن در جریان خون و عدم توانمندی در عبور از سد خونی ـ مغزی تحت‌الشعاع قرار گرفته است. اما به هر حال مجموعه‌ای از آنالوگ‌های NT(8-13) که می‌توانند اثرات ضد سایکوز داشته باشند که در مدل‌های حیوانی به تأیید رسیده‌اند. این آگونیست‌ها شامل NT69L که با تمایل بالا به $NTR_1$ و NT79 و $NTR_2$ متصل شده که البته بیشتر اتصال به $NTR_2$ را ترجیح می‌دهد. آگونیست دیگر، PD149163، نیز ساخته شده که ناپایداری متابولیک دارد.

علاوه بر نقش این داوها در اثرات ضد سایکوزی این آگونیست‌ها در درمان درد، سوءمصرف محرک‌های سیستم عصبی و بیماری پارکینسون کاربرد دارد. عوارض جانبی آن‌ها شامل هایپوترمی و افت فشارخون است. بروز پدیده تحمل نیز ممکن است با مصرف آگونیست‌های آن رخ دهد.

گیرنده‌های NT با آگونیست‌های نانوپپتیدی SR142948A و مکلینرتانت (SR48692) مسدود می‌شود. SR142948A آنتاگونیست قدرتمند هایپوترمی و آنالژزی ناشی از تجویز NT می‌باشد. این دارو اثرات قلبی عروقی سیستمیک NT را بلوک می‌کند.

## ■ پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین

پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین[3] **(CGRP)** عضوی از خانواده کلسی‌تونین از پپتیدهاست که کلسی‌تونین، آدرنومدولین[4] (ادامه را ببینید) و آمیلین[5] را نیز شامل می‌شود. CGRP متشکل از ۳۷ اسید آمینه می‌باشد. در انسان CGRP در دو شکل $\alpha$-CGRP و $\beta$-CGRP که از دو ژن مختلف مشتق می‌شوند و به وسیله ۳ آمینواسید اثرات بیولوژیک یکسانی را نشان می‌دهد موجود می‌باشد. CGRP نیز مانند کلسی‌تونین در مقادیر فراوان در

1- Neurotensin  2- Neuromedin N
3- Calcitonin gene-related peptide
4- Adrenomedullin  5- Amylin

سلول‌های C غده تیروئید موجود است. این ماده به طور گسترده در سیستم عصبی مرکزی و محیطی، دستگاه قلبی ـ عروقی، دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی پراکنده شده است. در سیستم قلبی ـ عروقی فیبرهای حاوی CGRP در اطراف سرخرگ‌ها نسبت به سیاهرگ‌ها بیشتر بوده و همچنین تعداد این فیبرها در دهلیزها بیشتر از بطن‌ها می‌باشد فیبرهای حاوی CGRP اغلب در عضلات صاف دستگاه گوارش وجود دارد. CGRP دَر بعضی از این نواحی همراه با ماده P و در سایرین همراه با استیل کولین یافت می‌شود.

CGRP در صورت تزریق به داخل سیستم عصبی مرکزی، اثرات متنوعی از جمله فشارخون بالا و مهار گرسنگی ایجاد می‌کند. این پپتید در صورت تزریق به داخل گردش خون عمومی سبب افت فشارخون و تاکی‌کاردی می‌گردد. اثرات CGRP بر فشارخون از اثرات اتساع عروقی قدرتمند این پپتید ناشی می‌شود. در حقیقت CGRP قوی‌ترین متسع‌کننده عروقی است که تاکنون کشف شده است. این ماده بسترهای عروقی متعددی را متسع می‌کند اما جریان خون کرونری حساسیت ویژه‌ای به آن دارد. این انبساط عروقی بدون دخالت آندوتلیال و با مکانیسم فعال شدن آدنیلیل سیکلاز صورت می‌پذیرد.

عملکرد CGRP از طریق یک نوع گیرنده خاص واسطه‌گری می‌شود. این آگونیست گیرنده هترودایمر، آگونیست گیرنده جفت‌شونده با G پروتئین که گیرنده‌های شبه کلسی‌تونین (CLR) که با پروتئین تعدیل‌کننده فعالیت گیرنده متصل می‌شود.

آنتاگونیست‌ها، پپتیدها و نانوپپتیدهای گیرنده CGRP به تازگی ساخته شده‌اند. $CGRP_{8-37}$ به جهت بررسی اثر CGRP مورد توجه قرار گرفته است اما تمایل زیادی به سایر گیرنده‌ها نظیر آدرنومدولین دارد (ادامه را ببینید). آنتاگونیست‌های نانوپپتیدی CGRP هدف تداخل بین CLR و RAMP1 بوده و بنابراین اثرات آن‌ها را بر CGRP انتخابی کرده است. مثال‌های آن **اولسجپانت**[1] و **تلکاجپانت**[2] است.

شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که آزادشدن CGRP از اعصاب تری‌ژمینال نقش مرکزی در پاتوفیزیولوژی میگرن ایفا می‌نماید. این پپتید طی حملات میگرن آزاد شده و درمان موفق میگرن با یک آگونیست سروتونین انتخابی، سطح CGRP مغز را به مقدار طبیعی می‌رساند. اخیراً کارآزمایی‌های بالینی نشان می‌دهند که اولسجپانت در درمان میگرن مؤثر است اما به دلیل فراهمی‌زیستی پایین آن بایستی به صورت وریدی مصرف شود. تلکاجپانت نیز مؤثر بوده و به صورت خوراکی مصرف می‌شود اما سمیت کبدی آن در برخی موارد مشاهده شده است.

## ■ آدرنومدولین

آدرنومدولین (AM)، اولین بار در بافت فئوکروموسیتوم مدولای آدرنال انسان کشف شد. آدرنومدولین یک پپتید ۵۲ اسید آمینه‌ای، با یک حلقه ۶ اسید آمینه‌ای و یک توالی آمیداسیون در C- ترمینال خود است. AM نیز مانند CGRP یکی از اعضای خانواده کلسی‌تونین از پپتیدهاست. پپتید مشابهی که آدرنومدولین ۲ نامگذاری شده است به نام اینترمدین نیز خوانده می‌شود که در انسان و سایر پستانداران شناسایی شده است.

AM به طور گسترده در بدن پراکنده شده است. بالاترین غلظت‌های آن در غدد آدرنال، هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی یافت می‌شود اما در کلیه، ریه، دستگاه قلبی ـ عروقی و دستگاه گوارش نیز سطوح بالایی از آن وجود دارد. AM موجود در گردش خون به طور واضح از قلب و عروق منشأ می‌گیرد.

در حیوانات، AM عروق مقاومتی کلیه، مغز، ریه، اندام‌های پشتی و مزانتر را متسع کرده و منجر به یک افت فشارخون بارز و طولانی مدت می‌گردد. افت فشارخون نیز به نوبه خود سبب افزایش رفلکسی ضربان و برون‌ده قلبی می‌گردد. پاسخ‌ها با انفوزیون داخل وریدی این پپتید در افراد سالم نیز رخ می‌دهد. AM بر کلیه نیز اثر گذاشته و دفع سدیم و ترشح رنین را افزایش می‌دهد. همچنین این ماده چندین اثر اندوکرینی از جمله مهار ترشح آلدوسترون و انسولین نیز اعمال می‌کند. آدرنومدولین با عمل بر سیستم عصبی مرکزی، خروجی سمپاتیک را افزایش می‌دهد.

اعمال متنوع AM با واسطه CLR[3] یک گیرنده بسیار مرتبط با گیرنده CGRP روی می‌دهد که با زیر گروه‌های ۲ و ۳ RAMP[4]، متصل شده و سیستم رسپتور ـ کورسپتور[5]، تشکیل می‌دهند. اتصال AM به CRLR باعث فعال‌شدن Gs و تحریک تشکیل cAMP در سلول‌های عضله صاف عروق شده و تولید اکسید نیتریک در سلول‌های اندوتلیال را افزایش می‌دهد. سایر مسیرهای پیام‌رسانی نیز نقش دارند.

سطوح AM در گردش حین ورزش شدید افزایش می‌یابد. در برخی شرایط پاتولوژیک از جمله فشارخون بالای اولیه، نارسایی قلبی و کلیوی و شوک سپتیک نیز این سطح بالا می‌رود. نقش AM در این شرایط نامشخص است اما در حال حاضر تصور می‌شود که این پپتید به عنوان آنتاگونیست فیزیولوژیک اعمال

---

1- Oclejepant 2- Telcajepant
3- Calcitonin receptor-like receptor- CRLR
4- Receptor activity-modifying proteins - RAMPs
5- receptor-coreceptor

تنگ‌کننده‌های عروقی چون ET-1 و ANG II عمل نماید. با توجه به این آثار، AM ممکن است نقش محافظتی علیه اضافه بار و آسیب قلبی عروقی ایفا کند و ممکن است تجویز AM در برخی از بیماری‌های قلبی عروقی مفید باشد.

## ■ نوروپپتید Y

نوروپپتید Y یک سیستم چند لیگاندی و چند گیرنده‌ای است که شامل سه پلی‌پپتید پانکراسی (PP)، پپتید YY (PYY) و نوروپپتید LY (NPY) می‌باشد هر پپتید حاوی ۳۶ آمینواسید بوده و حاوی یک انتهای ترمینال C است. PP از جزایر لانگرهانس و پس از خوردن غذا ترشح شده و در مقابل محتویات انرژی‌زا ترشح شده و در ساقه مغز تأثیر گذاشته، عصب واگ را تحریک نموده و اشتها را سرکوب می‌کند، تخلیه معده را مهار نموده و مصرف انرژی را افزایش داده و اثرات مستقیمی بر روده‌ها دارد. PYY توسط سلول‌های L- انترو- آندوکرینی قسمت دیستال روده در پاسخ به جذب غذا تولید شده و اثرات بی‌اشتهایی ایجاد می‌کند.

NPY یکی از بیشترین نوروپپتیدهای موجودر در سیستم عصبی مرکزی و محیطی است. اگرچه PYY و PP به عنوان هورمون درون‌ریز عمل می‌کند اما NPY به عنوان نوروترانسمیتر اثر می‌کند در نورون‌های نوروآدرنرژیک NPY به عنوان منقبض‌کننده عروق و کوترانسمیتر نوراپی‌نفرین عمل می‌کند. بقیه قسمت‌های این بخش بر روی اثرات NPY تمرکز دارد.

NPY اثرات مختلفی بر سیستم عصبی مرکزی اعمال می‌کند از جمله افزایش مصرف غذا (این ماده قدرتمندترین مولکول اشتهاآور در مغز است)، افت فشارخون، هیپوترمی سرکوب تنفسی، فعال‌کردن محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال. دیگر آثار آن عبارتند از: تنگی عروق خونی مغز، اعمال کرونوتروپیک و اینوتروپیک مثبت بر قلب و افزایش فشارخون. این پپتید متسع‌کننده قدرتمند عروق کلیوی است و ترشح رنین را نیز سرکوب می‌کند اما می‌تواند به تولید ادرار و ناتریورز نیز منجر شود. اثر آن بر نورون‌های پیش اتصالی مهار آزادشدن ناقل از اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک است. اعمال عروقی این پپتید عبارتند از: تنگی عروقی مستقیم، تقویت عمل تنگ‌کننده‌های عروقی و مهار عمل متسع‌کننده‌های عروقی.

این آثار متنوع به واسطه چهار زیرواحد از گیرنده‌های NPY به نام‌های $Y_1$، $Y_2$، $Y_4$ و $Y_5$ انجام می‌گیرد. این گیرنده‌ها شده‌اند و نشان داده شده است که گیرنده‌هایی جفت شده با پروتئین G هستند و با جابه‌جایی $Ca^{2+}$ و مهار آدنیلیل سیکلاز ارتباط دارند. گیرنده‌های $Y_1$ و $Y_2$ اهمیت فوق‌العاده‌ای در آثار قلبی ـ عروقی و دیگر اثرات محیطی این پپتید دارند. گیرنده‌های $Y_4$، میل ترکیبی بالایی برای پلی‌پپتید پانکراسی داشته و ممکن است گیرنده‌ای برای پلی‌پپتید پانکراسی باشد (نه NPY). گیرنده‌های $Y_5$ عمدتاً در سیستم عصبی مرکزی یافت می‌شوند و ممکن است در کنترل دریافت غذا دخیل باشند. آنها همچنین واسطه فعال‌شدن محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال، با واسطه NPY می‌باشند.

آنتاگونیست‌های غیرپپتیدی انتخابی گیرنده NPY در حال حاضر جهت استفاده تحقیقاتی در دسترسند. BIBP3226 اولین آنتاگونیست غیرپپتیدی گیرنده $Y_1$ است که بیشترین مطالعه نیز بر روی آن صورت گرفته است. این دارو در داخل بدن نیمه عمر کوتاهی دارد. این دارو در مدل‌های حیوانی پاسخ‌های تنگ‌کنندگی عروقی و افزایش فشار خون به NPY را سرکوب می‌نماید. BIBO3304 و H409/22 آنتاگونیست‌های $Y_1$ هستند که از نظر ساختمانی به آن مربوط بوده و در انسان مورد آزمایش قرار گرفته‌اند. SR120107A و SR120819A آنتاگونیست‌های $Y_1$ خوراکی هستند که مدت عمل آن‌ها طولانی است. BIIEO246 نخستین آنتاگونیست غیر پپتیدی انتخابی برای گیرنده $Y_2$ است. این دارو از سد خونی مغزی عبور نمی‌کند، بنابراین آنتاگونیست‌های $Y_4$ موجود نیستند. آنتاگونیست‌های $Y_5$ MK-0557 و S-2367 در کارآزمایی‌های بالینی جهت کنترل چاقی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند.

این داروها در تحلیل نقش NPY در تنظیم قلبی ـ عروقی مفید می‌باشند. در حال حاضر به نظر می‌رسد این پپتید در تنظیم همودینامیک در حالت استراحت اهمیت نداشته باشد اما ممکن است در اختلالات قلبی ـ عروقی از جمله فشارخون بالا و نارسایی قلبی اهمیت فزاینده‌ای داشته باشد. سایر مطالعات حاکی از نقش NPY در اختلالات، چاقی، الکلیسم، اضطراب، افسردگی، تشنج، درد، سرطان فیزیولوژی استخوان می‌باشد. آنتاگونیست‌های گیرنده $Y_1$ و به ویژه $Y_5$ به عنوان داروهای ضدچاقی هستند.

## ■ اوروتنسین

اوروتنسین[1] II (UII) ابتدا در ماهی شناسایی شد، اما اکنون مشخص شده است که ایزوفرم‌های آن در انسان، و سایر پستانداران موجودند. UII انسانی یک پپتید ۱۱ اسید آمینه‌ای

1- Urotensin

است. جایگاه‌های اصلی بیان UII در انسان عبارتند از: مغز، نخاع و کلیه. UII در پلاسما نیز حضور دارد و منبع عمده این پپتید در گردش خون شامل قلب، ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها می‌باشند. محرکین ترشح UII هنوز مشخص نشده است اما افزایش فشار خون در برخی موارد بر این روند مؤثر خواهد بود.

U-II، در خارج از بدن، منقبض‌کننده قدرتمند عضلات صاف عروقی است و فعالیت آن به نوع عروق خونی و گونه‌ای که اوروتنسین از آن گرفته شده است، بستگی دارد. تنگی عروقی عمدتاً در شریان‌ها رخ می‌دهد، UII در شریان‌ها می‌تواند قوی‌تر از اندوتلین I باشد و حتی قوی‌ترین تنگ‌کننده عروقی شناخته شده محسوب می‌شود. با این وجود، UII در برخی شرایط ممکن است سبب اتساع عروقی گردد. UII در داخل بدن، آثار همودینامیک پیچیده‌ای دارد که برجسته‌ترین آن انقباض عروقی ناحیه‌ای و سرکوب قلبی است. این آثار از برخی جهات شبیه به ET-1 می‌باشد. با این حال، نقش پپتید در تنظیم تونوسیته عروقی و فشارخون در انسان ناچیز به نظر می‌رسد. علاوه بر این اثرات قلبی و عروقی UII اثرات تنظیمی اسمزی داشته که سبب تجمع کلاژن و فیبرونکتین، تعدیل پاسخ‌های التهابی و مهار ترشح انسولین ناشی از القای گلوکز می‌شود.

اعمال UII به واسطه یک گیرنده جفت شده با پروتئین Gq که به عنوان گیرنده UT اطلاق می‌شود، صورت می‌گیرد. گیرنده‌های UT به طور گسترده در مغز، نخاع، قلب، عضلات صاف عروقی، عضله اسکلتی و پانکراس پراکنده شده‌اند. برخی آثار این پپتید از جمله تنگی عروقی از طریق مسیر انتقال پیام فسفولیپاز C، $DAG\text{-}IP_3$ انجام می‌شود.

گرچه به نظر می‌رسد UII نقش ناچیزی در سلامتی دارد، شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که UII در بیماری‌های قلبی عروقی و سایر بیماری‌ها دخیل است. به ویژه گزارش شده است که سطح اوروتنسین پلاسما در فشارخون بالا، نارسایی قلبی، دیابت شیرین و نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، مطالعات اولیه با استفاده از آنتاگونیست‌های گیرنده UII در انسان حاکی از آن است که پالوسوران می‌تواند در بیماران مبتلا به دیابت با بیماری‌های کلیوی و آترواسکلروز مفید باشد.

به همین دلیل توسعه و ساخت داروهای آنتاگونیست گیرنده UII به شدت مورد توجه قرار گرفته است. **اورانتید** (Urantide) (پپتید آنتاگونیست اوروتنسین)، مشتق UII جانشین شده با پنی‌سیلامین می‌باشد که خاصیت آنتاگونیستی بر گیرنده UII دارد. یک آنتاگونیست غیرپپتیدی به نام پالوسوران[1] نیز ساخته شده است که در بیماران دیابتی با بیماری کلیه مفید واقع شد اما قدرت کافی ندارد. اخیراً آنتاگونیست‌های بسیار قدرتمند UII بسیار در دسترس قرار گرفته‌اند که ۲ تا از آنها در فاز یک کارآزمایی بالینی که یکی (EP2439193) در درمان نفروپاتی دیابتی و دیگری (SB1440115) در درمان آسم استفاده می‌شود.

## پاسخ مطالعه مورد

انالاپریل با مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II (ANG II) سبب کاهش فشارخون می‌شود. با توجه به اینکه این آنزیم مبدل، برادی کینین را نیز غیرفعال می‌کند. بنابراین انالاپریل سطح برادی‌کینین را نیز بالا می‌برد که این پدیده مسئول بخشی از اثرات جانبی این دارو نظیر سرفه و آنژیوادم می‌باشد. این اثرات جانبی را می‌توان با به کارگیری مهار کننده‌های رنین نظیر آلیسکیرین یا آنتاگونیست گیرنده ANG II نظیر لوزارتان به جای مهار کننده ACE (جهت مسدود کردن سیستم رنین ـ آنژیوتانسین) برطرف کرد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS (SEE CHAPTER 11) | |
| ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS (SEE CHAPTER 11) | |
| RENIN INHIBITOR | |
| Aliskiren | Tekturna |
| KININ INHIBITOR | |
| Icatibant | Firazyr |
| KALLIKREIN INHIBITORS | |
| C1 Esterase Inhibitor, Human | Cinryze, Berinert |
| Ecallantide | Kalbitor |
| AVP RECEPTOR ANTAGONISTS | |
| Conivaptan | Vaprisol |
| Tolvaptan | Samsca |
| SUBSTANCE P ANTAGONIST | |
| Aprepitant | Emend |
| NATRIURETIC PEPTIDE AGONIST | |
| Nesiritide | Natrecor |
| DRUGS USED IN PULMONARY HYPERTENSION | |
| Bosentan | Tracleer |
| Ambrisentan | Letairis |
| Macitentan | Opsumit |
| Riociguat | Adempas |
| Epoprostenol | Flolan, Veletri |
| Treprostinil | Tyvaso, Remodulin |
| Iloprost | Ventavis |

1- Palosuran

خلاصه: داروهایی که بر سیستم پپتیدهای وازواکتیو برهمکنش دارند

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی |
|---|---|---|---|
| **آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین** | | | |
| • والسارتان | آنتاگونیست رقابتی انتخابی گیرنده آنژیوتانسین $A_1$ | اتساع شریانی، کاهش ترشح آلدوسترون، افزایش دفع سدیم و آب | هیپرتانسیون |
| • اپروسارتان، ایربسارتان، کاندسارتان، المسارتان، تلمی‌سارتان: مشابه والسارتان | | | |
| **مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده** | | | |
| • انالاپریل | مهار تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II | اتساع شریانی. کاهش ترشح آلدوسترون، افزایش دفع آب و سدیم | هیپرتانسیون، نارسایی قلبی |
| • کاپتوپریل و بسیاری دیگر: مشابه انالاپریل | | | |
| **مهارکننده‌های رنین** | | | |
| • آلیس‌کیرن | مهار فعالیت کاتالیتیک رنین | اتساع شریانی، کاهش ترشح آلدوسترون، افزایش دفع سدیم و آب | هیپرتانسیون |
| **آنتاگونیست‌های کینین** | | | |
| • ایکاتیبانت | آنتاگونیست انتخابی گیرنده‌های کینین $\beta_2$ | بلوک اثرات کینین‌ها بر درد، هیپرآلژزی و التهابات | آنژیو ادم ارثی |
| سینریز، بریرنرنت: مهارکننده‌های استراز C1 پلاسمایی، تشکیل برادی‌کینین را کاهش داده در آنژیوادم ارثی کاربرد دارد. | | | |
| اکالانتید: مهارکنده کالیکرئین پلاسمایی. | | | |
| **آگونیست‌های وازوپرسین** | | | |
| • آرژنین وازوپرسین | آگونیست گیرنده‌های وازوپرسین $V_1$ (و $V_2$) | انقباض عروقی | شوک ناشی از اتساع عروق |
| • ترلی‌پرسین: بیشتر نسبت به گیرنده $V_1$ انتخابی می‌باشد. | | | |
| **آنتاگونیست‌های وازوپرسین** | | | |
| • کونی‌واپتان | آنتاگونیست گیرنده‌های وازوپرسین $V_1$ (و $V_2$) | اتساع عروقی | پتانسیل مصرف در هیپرتانسیون و نارسایی قلبی، هیپوناترمی |
| • رلکوواپتان: SPX251، افزایش حساسیت برای گیرنده $V_1$ | | | |
| **پپتیدهای ناتریورتیک** | | | |
| • نزیریتید | آگونیست‌های گیرنده‌های پپتیدی ناتریورتیک | افزایش دفع سدیم و آب اتساع عروقی | نارسایی قلبی |
| اولاریتید: فرم صناعی اورودیتلانین | | | |
| **مهارکننده‌های وازوپپتید** | | | |
| • اماپاتریلات | کاهش متابولیسم پپتیدهای ناتریورتیک و تشکیل آنژیوتانسین II | اتساع عروقی. افزایش دفع سدیم و آب | هیپرتانسیون، نارسایی قلبی[1] |
| سامپاتریلات، فاسیدوتریلات: مشاب اومپاتریلات | | | |
| **آنتاگونیست‌های اندوتلین** | | | |
| • بوسنتان | آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های اندوتلین $ET_A$ و $ET_B$ | اتساع عروقی | هیپرتانسیون شریان ریوی |
| • سیتاکسنتان، آمبری‌سنتان: گیرنده‌های انتخابی جهت گیرنده‌های $ET_A$ | | | |
| **آگونیست‌های پپتید روده‌ای وازواکتیو** | | | |
| • Stearyl-Nle$^{17}$-VIP | آگونیست‌های گیرنده‌های VPAC1 و VPAC2 | اتساع عروقی، اثرات چندگانه متابولیک، اندوکرین و ... | دیابت نوع ۲. بیماری مزمن انسدادی ریوی[1] |

خلاصه: داروهایی که بر سیستم پپتیدهای وازواکتیو برهمکنش دارند (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی |
|---|---|---|---|
| **آنتاگونیست‌های ماده P** | | | |
| • اپرپیتانت<br>• فوساپرپیتانت: پیش داروی که به آپرپیتانت تبدیل می‌شود. | آنتاگونیست انتخابی جهت گیرنده‌های تاکی‌کینین $NK_1$ | مهار بسیاری از اثرات ماده P در CNS | پیشگیری از استفراغ و تهوع ناشی از شیمی‌درمانی |
| **آگونیست‌های نوروتنسین** | | | |
| PD149163، NT69L و NT79 | آگونیست گیرنده‌های نوروتنسین مرکزی | با سیستم‌های دوپامین مرکزی برهمکنش دارد | از پتانسیل درمانی در اسکیزوفرنی و پارکینسون برخوردار است |
| **آنتاگونیست‌های نوروتنسین** | | | |
| • مکلی‌نرتانت | آنتاگونیست گیرنده‌های مرکزی و محیطی نوروتنسین | بعضی از اثرات مرکزی و محیطی نوروتنسین (اتساع عروقی) را مهار می‌کند | شرح داده نشده است. |
| **آنتاگونیست‌های پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین** | | | |
| • تلکاجپانت، اولسجپانت | آنتاگونیست پپتید مرتبط با ژن کلسی‌تونین (CGRP) | مهار بعضی از اعمال مرکزی و محیطی (اتساع عروقی) CGRP | میگرن[1] |
| **آنتاگونیست‌های نوروپپتید Y** | | | |
| • BIBP3226<br>BII0246: برای گیرنده $Y_2$ انتخابی است.<br>MK-0557: برای گیرنده $Y_5$ انتخابی است. | آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های نوروپپتید $Y_1$ | پاسخ منقبض‌کنندگی عروق به نوروتنسین را مهار می‌کند | پتانسیل استفاده به عنوان داروی ضدچاقی |
| **آنتاگونیست‌های اوروتنسین** | | | |
| • پالوسوران | آنتاگونیست پپتیدی گیرنده‌های اوروتنسین | اثرات قدرتمند منقبض‌کنندگی عروقی ناشی از اوروتنسین را بلوک می‌کند. | نارسایی کلیوی دیابتی[1] |
| SB1440115= بسیار قدرتمندتر از پالوسوران است. | | | |

۱. تحت مراحل ارزیابی بالینی و پیش‌بالینی قرار دارد.

فصل



# ایکوزانوئیدها: پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان‌ها، لکوترین‌ها و ترکیبات مربوطه

ایکوزانوئیدها، محصولات اکسیژناسیون اسیدهای چرب اشباع نشده با زنجیره بلند هستند. این مواد در قلمرو حیوانات بی‌نظیر بوده و (همراه با پیش‌سازهای خود) در گیاهان مختلفی نیز یافت می‌شوند. این مواد یک خانواده بسیار بزرگ تشکیل می‌دهند که ترکیبات آن بسیار قدرتمند بوده و طیف عمل بیولوژیک فوق‌العاده گسترده‌ای دارند. ایکوزانوئیدها، آنتاگونیست‌های گیرنده و مهارکننده‌های آنزیم اختصاصی آن‌ها و نیز پیش‌سازهای ایکوزانوئیدها در گیاهان و روغن ماهی، به دلیل اثر بیولوژیک خود قابلیت درمانی بسیار زیادی دارند.

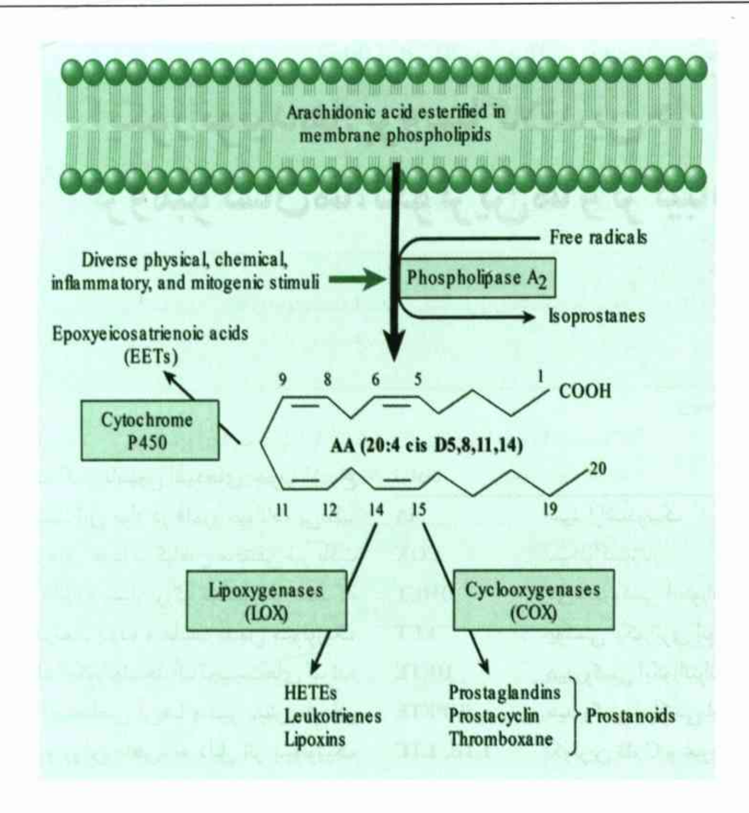
## آراشیدونیک اسید و دیگر پیش‌سازهای اشباع نشده

آراشیدونیک اسید (AA) یا 5,8,11,14 ـ ایکوزاتترائونیک اسید، فراوان‌ترین پیش‌ساز ایکوزانوئیدها است. آراشیدونیک اسید یک اسید چرب ۲۰ کربنه (C20) حاوی ۴ پیوند دوگانه (C20:4-6) است. اولین پیوند دوگانه در AA در کربن شماره ۶ انتهای متیل وجود دارد. لذا AA را به عنوان یک اسید چرب امگا -۶ می‌نامند. AA بایستی از موقعیت SN-2 غشاء فسفولیپیدی متابولیزه و آزاد شود که این امر توسط فسفولیپاز $A_2$ ($PLA_2$) رخ می‌دهد (شکل ۱-۱۸). حداقل ۳ فسفولیپاز واسطه آزادشدن آراشیدونات از لیپیدهای غشا هستند: $PLA_2$ سیتوزولی (C)، $PLA_2$ ترشحی (S) و $PLA_2$ غیروابسته به کلسیم. تحریکات فیزیکی و شیمیایی انتقال وابسته به Ca گروه $CpLA_2$, IVA تمایل بسیار زیادی به AA و به غشاء (یعنی جایی که آراشیدونیک آزاد می‌کند)، را فعال می‌کند. ایزوفرم‌های متعددی از $PLA_2$ (گروه VI $iplA_2$، $splA_2$ از گروه‌های IIA، V و X) شناخته شده‌اند. در شرایطی که

| نمادها | |
|---|---|
| AA | اسید آراشیدونیک |
| COX | سیکلواکسیژناز |
| DHET | دی‌هیدروکسی ایکوزاتری انوئیک اسید |
| EET | اپوکسی ایکوزاتری انوئیک اسید |
| HETE | هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک اسید |
| HPETE | هیدروکسی پراکسی ایکوزاتترانوئیک اسید |
| LTB, LTC | لکوترین B، C و غیره |
| LOX | لیپواکسیژناز |
| LXA, LXB | لیپوکسین A و B |
| NSAID | داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی |
| PGE, PGF | پروستاگلاندین E، F و غیره |
| PLA, PLC | فسفولیپاز A و C |
| TXA, TXB | ترومبوکسان A و B و غیره |

تحریک رخ نمی‌دهد AA ساخته شده توسط $ipLA_2$ به غشاء سلول وارد شده بنابراین بیوسنتز ایکوزانوئیدها قابل چشم‌پوشی است. $cPLA_2$، در رهاسازی حاد AA غالب می‌باشد حال آنکه القاء $sPLA_2$ به وضعیت‌های تحریک مداوم یا شدید تولید AA، نسبت داده می‌شود. AA توسط ترکیبی از فسفولیپاز C و لیپاز دی گلیسریک اسید نیز آزاد می‌شود. AA می‌تواند از فسفولیپاز C تولید شده ناشی از استر دی اسیل گلیسرول و به وسیله لیپاز دی اسیل گلیسرول و مونواسیل گلیسرول لیپاز تولید شود.

AA پس از جداشدن، از ۴ راه مجزا اکسیژنه می‌شود: سیکلواکسیژناز (COX)، لیپواکسیژناز، اپواکسیژناز P450 و مسیرهای ایزوایکوزانوئید (شکل ۱-۱۸). عوامل متعددی نوع ایکوزانوئید سنتز شده را تعیین می‌کنند: ۱) نوع سوبسترای




**شکل ۱-۱۸.** مسیرهای آزادسازی و متابولیسم آراشیدونیک اسید (AA)

لیپیدی، ۲) نوع سلول و ۳) نیز غالباً شیوه تحریک سلول را منعکس می‌نماید. از پیش‌سازهای غیر از AA محصولات گوناگون اما مربوط می‌تواند تشکیل شود. به عنوان مثال هومو - γ- لینولئیک اسید (C20:3-6) از ایکوزاپنتاانوئیک اسید (EPA و C20:5-3) محصولاتی دارند که از نظر کمی و کیفی متفاوت از محصولات مشتق شده از AA می‌باشند. این تغییر در تولید محصول، اساس استفاده از اسیدهای چربی که از ماهی آب سرد یا گیاهان به دست آمده‌اند به عنوان مکمل‌های غذایی در انسان می‌باشد. به عنوان مثال ترومبوکسان A ($TXA_2$) که یک منقبض‌کننده عروقی و آگونیست پلاکتی قدرتمند است، از AA طی مسیر COX سنتز می‌شود. EPA پس از طی متابولیسم COX، باعث تولید $TXA_3$ می‌شود که نسبتاً غیرفعال می‌باشد. ۳ سری از پروستاگلاندین‌ها نظیر پروستاگلاندین $E_3$($PGE_3$) می‌توانند به عنوان آگونیست نسبی یا آنتاگونیست عملکردی و بنابراین فعالیت مشتقات AA و آنالوگ‌های آن را کاهش می‌دهند. این فرضیه که جانشین کردن ایکوزاپنتانوات رژیم غذایی با آراشیدونات، بروز حوادث قلبی - عروقی را از طریق کم‌کردن ترومبوزیس و آریتمی و فشارخون، کاهش می‌دهد، در مرکز توجه تحقیقات جاری قرار دارد.

## سنتز ایکوزانوئیدها

### محصولات پروستاگلاندین اندوپراکسید سینتازها (سیکلواکسیژنازها)

دو ایزوفرم بی‌همتا از COX، AA را به پروستاگلاندین اندوپراکسید تبدیل می‌کنند. پروستاگلاندین (PG) سنتاز ۱- **(COX-1)** به طور ذاتی در اکثر سلول‌ها بیان می‌شود. بالعکس PGH سنتاز ۲ **(COX-2)** القاپذیر بوده و بیان آن مشخصاً براساس محرک، متغیر است. COX-2 یک محصول ژنی فوری و زودرس است که به طور مشخص، توسط استرس جدار، فاکتورهای رشد، پیشبرنده‌های (پروموتورها)ی تومور و سیتوکین‌ها با حضور تنظیم‌کننده‌های چندگانه پروموتور و مناطق

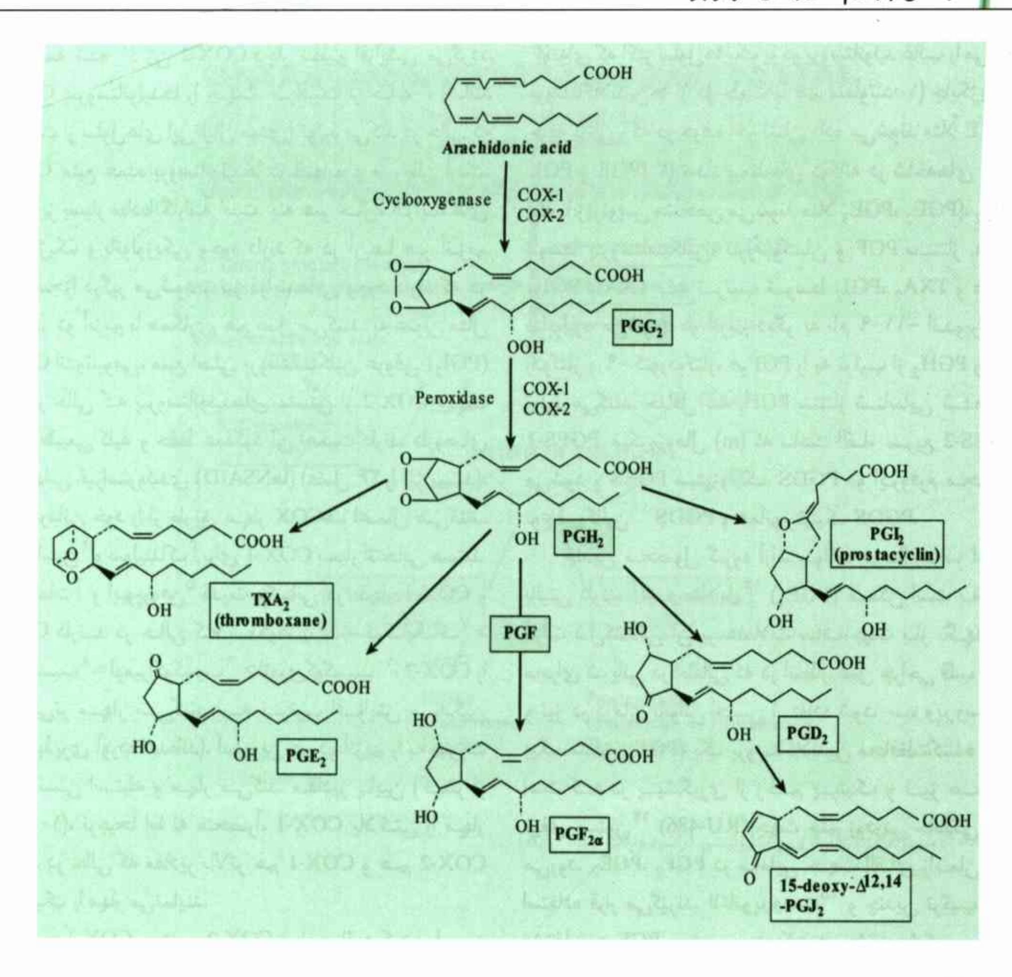
غیرترجمه شده ´3 ژن COX-2 دچار تنظیم افزایشی می‌گردد. COX-1 پروستانوئیدها را جهت "مراقبت از خانه"[1]، (مانند محافظت از سلول‌های اپی‌تلیال معدی) تولید می‌کند در حالی که COX-2 منبع عمده پروستانوئیدها در التهاب و سرطان است. این تمایز بسیار ساده‌انگارانه است. به هر حال، فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتولوژیکی وجود دارند که در آن‌ها هر آنزیم به‌طور مجزا درگیر می‌شود و نیز فرآیندهایی وجود دارند که در آن‌ها هر دو آنزیم با همکاری هم عمل می‌کنند. به عنوان مثال COX-2 اندوتلیومی، منبع اصلی پروستاسیکلین عروقی ($PGI_2$) است در حالی که پروستانوئیدهای مشتق از COX-2 جهت تکامل طبیعی کلیه و حفظ عملکرد آن اهمیت دارند. داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDها) (فصل ۳۶ را نیز ببینید)، اثرات درمانی خود را از طریق مهار COXها اعمال می‌کنند. ایندومتاسین[2] و سولینداک[3] برای COX-1 بسیار انتخابی هستند. مکلوفنامات[4] و ایبوپروفن[5] قدرت یکسانی در مهار COX-1 و COX-2 دارند در حالی که سلکوکسیب[6] = دیکلوفناک[7] < روفکوکسیب[8] = لومیراکوکسیب[9] < اتوری‌کوکسیب[10]، COX-2 را انتخابی‌تر مهار می‌کنند (به ترتیب افزایش میانگین انتخاب‌پذیری آورده شده‌اند). آسپیرین هر دو آنزیم را به صورت کووالانسی استیله و مهار می‌کند. مقادیر پایین (کمتر از ۱۰۰mg/d)، ترجیحاً اما نه منحصراً، COX-1 پلاکتی را مهار می‌کنند در حالی که مقادیر بالاتر هم COX-1 و هم COX-2 سیستمیک را مهار می‌نمایند.

هم COX-1 و هم COX-2 با حلقوی‌کردن اسید آراشیدونیک جهت ایجاد یک $C_9$-$C_{11}$ اندوپراکسید $C_{15}$ هیدروپراکسید، ۲ مولکول اکسیژن مصرف می‌کنند (شکل ۲-۱۸). این محصول $PGG_2$، به‌سرعت توسط بخش پراکسیداز آنزیم COX تغییریافته و یک گروه ۱۵- هیدروکسیل که برای فعالیت بیولوژیک آن ضروری است به آن اضافه می‌گردد و فرآورده حاصل، $PGH_2$ نام می‌گیرد. هردو اندوپراکسیداز بسیار ناپایدارند. خانواده‌های آنالوگ $PGH_2$ ($PGH_1$ و $PGH_3$ و تمام محصولات متعاقب آنها) به‌ترتیب از هومو- $\gamma$ لینولنیک اسید و ایکوزاپنتانوئیک اسید مشتق شده‌اند. در هومودایمرهای COX-1 و COX-2 یک پروموتور به‌عنوان واحد کاتالیتیک به AA متصل شده (جهت اکسیژناسیون) درحالی‌که دیگری به‌عنوان تعدیل کننده فعالیت کاتالیتیک به بخش آلوستریک متصل می‌شوند.

پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسان و پروستاسیکلین که مجموعاً پروستانوئید خوانده می‌شوند، با عمل ایزومرازها و سنتازها از $PGH_2$ ساخته می‌شوند. بیان این آنزیم‌های انتهایی، در سلول‌های مختلف تقریباً مختص همان سلول است به گونه‌ای که اکثر سلول‌ها یک یا دو پروستانوئید غالب را می‌سازند. پروستاگلاندین‌ها از دو جهت با هم متفاوتند: ۱) جایگزین‌های حلقه پنتان (که در حرف آخر نشان داده می‌شوند مثلاً E و F در PGE و PGF) ۲) تعداد پیوندهای دوگانه در شاخه‌های جانبی (که با زیرنویس مشخص می‌شوند مثلاً $PGE_1$، $PGE_2$). $PGH_2$، توسط پروستاسیکلین، ترومبوکسان و PGF سنتتاز (PGFs, TXAs, PGIs) به ترتیب توسط $PGI_2$، $TXA_2$ و $PGF_2\alpha$ متابولیزه می‌شود). دو آنزیم دیگر به نام ۹-۱۱- اندوپراکسید ردوکتاز و ۹- کتوردوکتاز، $PGF_2\alpha$ را به ترتیب از $PGH_2$ و $PgE_2$ تولید می‌کنند. حداقل سه $PGF_2$ سنتتاز شناسایی شده است: PGES-1 میکروزومال (m) که باعث القاء سریع mPGES-2 می‌شود و PGES سیتوزولیک. PGDS دو ایزوفرم مجزا دارد: نوع لیپوکالین[11] PGDS و هماتوپوئیتیک PGDS.

چندین محصول گروه آراشیدونات درحال‌حاضر اهمیت بالینی دارند. **آلپروستادیل**[12] ($PGE_1$) ممکن است به دلیل اثرات شل‌کنندگی آن بر عضلات صاف جهت باز نگهداشتن مجرای شریانی در اطفالی که در انتظار عمل جراحی قلب هستند و نیز در درمان ناتوانی جنسی استفاده شود. **میزوپروستول**[13] (یک مشتق $PGE_1$) یک پروستاگلاندین محافظت‌کننده سلولی است که در پیشگیری از زخم پپتیک و نیز همراه با میفه‌پریستون[14] (RU-486) جهت ختم زودرس حاملگی به کار می‌رود. **$PGE_2$، $PGF_2$** در مامایی جهت القای زایمان مورد استفاده قرار می‌گیرند. **لاتانوپروست**[15] و چندین ترکیب مشابه مشتقات $PGF_2\alpha$ موضعی بوده که در چشم‌پزشکی و درمان گلوکوم زاویه باز کاربرد دارند. **پروستاسیکلین**[16] ($PGI_2$)، اپوپروستنول[17])، عمدتاً توسط اندوتلیوم عروقی ساخته شده یک متسع‌کننده عروقی و مهارکننده تجمع پلاکتی قدرتمند است. $PGI_2$ صناعی (اپوپروستنول) و آنالوگ‌های $PGI_2$ (ایلوپروست[18] و تلپروستینیل[19]) این دارو از نظر بالینی در درمان فشارخون بالای ریوی و فشارخون بالای پورتی - ریوی کاربرد دارد. بالعکس **ترومبوکسان**[20] **($TXA_2$)** خواص نامطلوبی دارد (تجمع پلاکتی، انقباض عروقی). بنابراین آنتاگونیست‌های گیرنده $TXA_2$

1- Houseleeping
2- Indomethacin
3- Sulindac
4- Meclofenamate
5- Iboprofen
6- Celecoxib
7- Diclofenac
8- Rofecoxib
9- Lumiracoxib
10- Etoricoxib
11- lipocalin-type
12- Alprostadil
13- Misoprostol
14- Mifepristone
15- Latanoprost
16- Prostacylin
17- Epoprostenol
18- Iloprost
19- tre prostinil
20- Thromboxane




**شکل ۲-۱۸.** بیوسنتز پروستانوئید. نام ترکیبات در کادرها نوشته شده است.

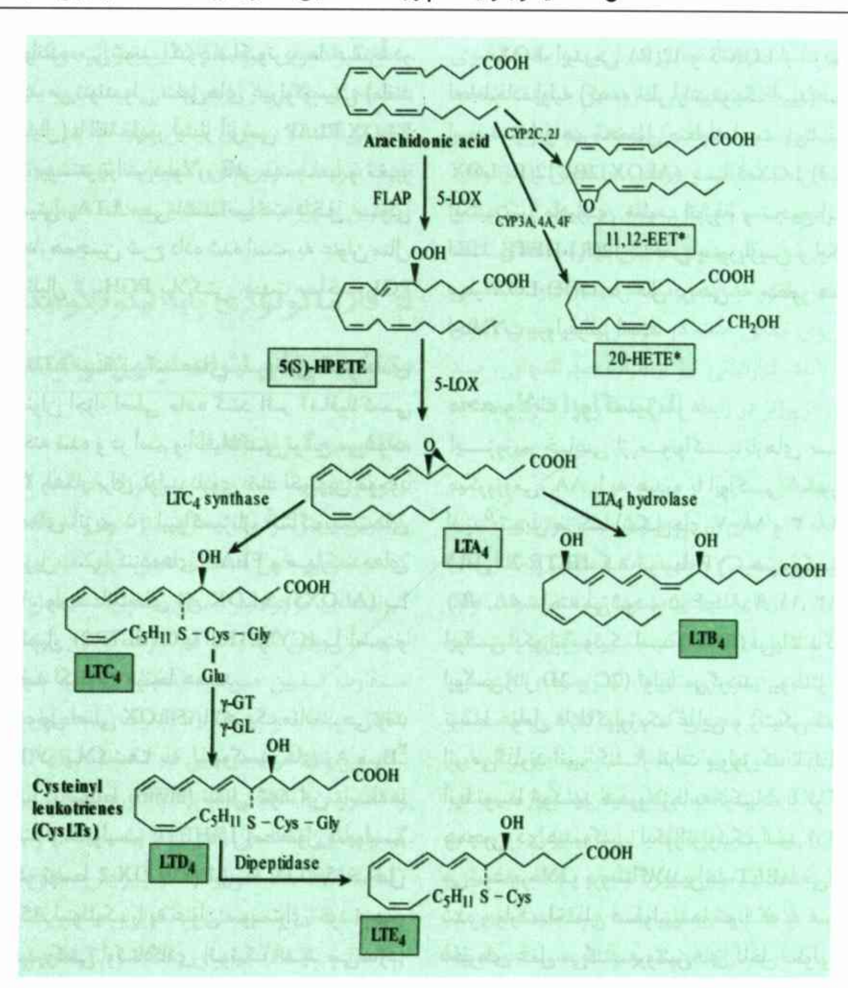
و مهارکننده‌های سنتز آن جهت استفاده در اختلالات‌قلبی عروقی ایجاد شده‌اند اگرچه (به‌جز آسپیرین) هنوز جایگاهی در استفاده بالینی ندارند. در آزمون‌های بالینی اخیر آنتاگونیست‌های گیرنده $TXA_2$ ارجحیت درمانی نسبت به دوزهای پایین آسپیرین جهت محافظت علیه علائم ثانویه سکته مغزی ازخودنشان ندادند.

تمام محصولات طبیعی COX به سرعت متابولیزه می‌شوند. این محصولات از طریق هیدراسیون به محصولات غیرفعال تبدیل شده و سپس متابولیزه می‌شود (تولید $TXA_2$ و $PGI_2$) و یا پس از جذب به داخل سلول توسط انتقال‌دهنده پلی‌پپتیدی آنیونی (OATP2A1) از طریق اکسیداسیون گروه کلیدی ۱۵- هیدروکسیل به کتون مربوطه توسط پروستاگلاندین ۱۵- هیدروکسی پروستاگلاندین دهیدروژناز (15-PGDH) متابولیزه می‌گردند. متابولیسم بیشتر با احیا $\Delta^{13}$، $\beta$- اکسیداسیون و $\omega$- اکسیداسیون حاصل می‌شود. متابولیت‌های غیر فعال را می‌توان با روش‌های ایمنی سنجی یا طیف سنجی توده‌ای در خون یا ادرار اندازه گرفت. مقدار حاصل معیاری از میزان سنتز ترکیبات والد آن‌ها در بدن است.

## محصولات لیپواکسیژناز

متابولیسم AA توسط **۵- ۱۲- و ۱۵- لیپواکسیژناز (LOX)** منجر به تولید هیدروپراکسی ایکوزاتترانوئیک اسیدها[1] (HPETEها) می‌شود که به سرعت به مشتقات هیدروکسی

1- Hydroproxy eicosatetraenoic acids




**شکل ۳-۱۸.** بیوسنتز لکوترین (LT). $LTC_4$، $LTD_4$ و $LTE_4$ همگی به عنوان سیستئینیل (Cys) LTs شناخته می‌شوند. FLAP= پروتئین فعال‌کننده 5-LOX؛ GT= گلوتامیل ترانس‌پپتیداز؛ GL= گلوتامیل لکوتریناز. محصولات اضافه شامل ۵، ۶-؛ ۸، ۹- و ۱۴، ۱۵-EET و ۱۹-، ۱۸-، ۱۷- و ۱۶-HETE می‌باشد.

(HETEها) و لکوترین‌ها[1] تبدیل می‌شوند (شکل ۳-۱۸). 5-LOX مسیر فعال شناخته شده که در لکوترین‌ها افزایش می‌یابد. لکوترین‌هایی که بیشترین تحقیقات روی آن‌ها انجام می‌شود، آنهایی هستند که توسط 5-LOX موجود در لکوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها (بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، مونوسیت ـ ماکروفاژها) و سلول‌های التهابی دیگر مانند ماست‌سل‌ها و سلول‌های دندریتیک تولید می‌شوند. این مسیر توجه بسیاری به خود جلب کرده است زیرا با آسم، شوک آنافیلاکسی و بیماری قلبی ـ عروقی، در ارتباط است. تحریک این سلول‌ها، کلسیم داخل سلولی را بالا برده و آراشیدونات آزاد می‌کند. سپس اکسیژن مولکولی توسط 5-LOX، با همراهی **پروتئین فعال‌کننده 5-LOX (FLAP)** وارد ترکیب شده و اپوکسید لکوترین $A_4$ ($LTA_4$) ناپایدار ایجاد می‌کند. این ماده حد واسط یا توسط LTA4 هیدرولاز به دی‌هیدروکسی لکوترین $B_4$ ($LTB_4$) تبدیل می‌شود یا با گلوتاتیون کونژوگه شده و لکوترین $C_4$ ($LTC_4$) را وجود می‌آورد که بخش گلوتاتیون $LTC_4$ هم به نوبه خود توسط پپتیدازها تحت تخریب مرحله به مرحله قرار گرفته و $LTD_4$ و $LTE_4$ می‌سازد. این سه محصول $LTC_4$، $D_4$ و $E_4$، سیستئینیل

1- Leukotrienes

لکوترین‌ها[1] خوانده می‌شوند. اگرچه لکوترین‌ها عمدتاً در لوکوسیت‌ها تولید می‌شوند ولی سلول‌های غیرلوکوسیتی (مانند سلول‌های اندوتلیال) با القا ظهور آبشار آنزیمی 5-LOX/FLAP طی یک فرآیند بیوسنتز ترانس‌سلولار، قادر به جذب و تغییر مشتق لکوسیتی $LTA_4$ می‌باشند. ساخت داخل سلولی پروستاگلاندین‌ها، همچنین شرح داده شده است، به عنوان مثال سلول‌های اندوتلیال از $PGH_2$ پلاکتی جهت ساخت $PGI_2$ استفاده می‌کنند.

$LTC_4$ و $LTD_4$ منقبض‌کننده‌های برونشی قدرتمندی هستند که به عنوان اجزاء اصلی **ماده کند اثر آنافیلاکسی (SRS-A)**[2] شناخته شده و در آسم و آنافیلاکسی ترشح می‌شوند. در حال حاضر ۴ راهکار برای تولید داروی ضد لکوترین موجود است. مهارکننده‌های آنزیم ۵- لیپواکسیژناز، آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین، مهارکننده‌های FLAP و مهارکننده‌های فسفولیپاز $A_2$. واریانت‌های ژن 5-LOX (ALOX5) با گیرنده‌های سیسنیل (CYSLTR2 یا CYSLTR1) با آسم و پاسخ داروهای ضد لکوترین مرتبط هستند.

$LTA_4$، محصول اصلی 5-LOX، با تحریک مناسب می‌تواند توسط 12-LOX در پلاکت‌ها به **لیپوکسین‌های** $A_4$ و $B_4$[3] ($LXA_4$ و $LXB_4$ در شرایط invitro) تبدیل شود. این واسطه‌ها همچنین می‌توانند از متابولیسم 15-HETE (محصول متابولیسم اسید آراشیدونیک توسط 15-LOX-2) توسط 5-LOX حاصل شوند. 15-LOX-1، لینولئیک را به عنوان سوبسترای خود ترجیح داده و 15S ـ هیدروکسی اوکتادکادی انوئیک اسید می‌سازد. ایزومر فضایی شیمیایی 15R-HETE ممکن است از COX-2 استیله شده توسط آسپیرین مشتق شود و در لکوسیت‌ها توسط 5-LOX بیشتر تغییر یافته و به 15-epi-$LXA_4$ یا 15-epi-$LXB_4$ که لیپوکسین‌های حاصل از عمل آسپیرین خوانده می‌شوند، تبدیل شود. لیپوکسین و اپی‌لیپوکسین‌های سنتتیک وقتی در شرایط invivo مصرف شوند خاصیت ضدالتهابی دارند. اگرچه این ترکیبات در محیط بدن موجود زنده نیز ممکن است ساخته شود و پس از ساخته‌شدن نیز اثرات بیولوژیک قدرتمندی داشته باشد، ولی اهمیت این ترکیبات درون‌زاد در بیولوژی انسانی چندان شناخته شده نمی‌باشد. 12-HETE، که محصول 12-LOX می‌باشد همچنین می‌تواند تحت تأثیر کاتالیز مولکولی به اپوکسی هیدروکسی ایکوزاتریونیک اسید که هپوکسیلین[4] نیز نامیده می‌شود، تبدیل شود اگر چه که اثرات بیولوژیک هیپوکسیلین‌های صناعی ناشناخته است اما اثرات پیش‌التهابی آن کامل مشخص شده است.

LOXs، اپیدرمی 12(R) و LOX-3 از آنزیم رایج هم به لحاظ ماده اولیه (که به نظر آراشیدونیک اسید) نبوده و لینولنیک اسید است) و هم محصول متفاوت است. موتاسیون در ژن‌های 12(Ri-LOX (ALOX12B) یا LOX-3 (ALOXE3) با ایکتیوزیس مادرزادی مغلوب اتوزوم و تجمع اپیدرمی مرتبط است. 12(R)-HETE شاخص پسوریازیس و ایکتیوزیس است. مهار 12(R)-LOX در حال بررسی به منظور هدف درمان در اختلالات پرولیفراتیز است.

## محصولات اپواکسیژناز

ایزوزیم خاصی از مونواکسیژنازهای سیتوکروم P450 میکروزومی، AA را به هیدرو یا اپواکسی ایکوزاتری انوئیک اسید[5] تبدیل می‌کند (شکل‌های ۱-۱۸ و ۳-۱۸). محصولات شامل 20-HETE، که توسط CYP هیدروکسیلاز (CYP3A, 4A, 4F) ساخته می‌شود و ۵، ۶-؛ ۸، ۹، ۱۱، ۱۲-؛ و ۱۴، ۱۵- اپوکسی ایکوزاترینوئیک اسید (EETs) می‌باشند که از تأثیر CYP اپوکسی‌ژناز (2J و 2C) تولید می‌گردند. بیوسنتز آن‌ها می‌تواند توسط عوامل فارماکولوژیک غذایی و ژنتیکی که بر بیان P450 اثر می‌گذارند تغییر کند. از اثرات بیولوژیک EETها، طی تبدیل آنها توسط اپوکسید هیدرولازها به ترکیبات با اثر کمتر بیولوژیک همچون دی‌هیدروکسی ایکوزاتریونیک اسید (DHETs) کاسته می‌شود. برخلاف پروستاگلاندین‌ها، EETها می‌توانند استریفیه شده و وارد ساختمان فسفولیپیدها شوند که به عنوان جایگاه‌های ذخیره‌ای عمل می‌کنند. پروتئین‌های داخل سلولی متصل شونده به اسیدهای چرب جذب EET به داخل سلول‌ها، ورود به ساختمان فسفولیپیدها و فراهمی sEH را افزایش می‌دهد. EETs در سلول‌های اندوتلیال سنتز شده و با فعال‌کردن کانال‌های $K^+$ واجد هدایت‌پذیری زیاد که توسط $Ca^{2+}$ فعال می‌شوند. در عضلات صاف سبب اتساع عروقی در برخی بسترهای عروقی می‌شوند. این مسئله منجر به هیپرپلاریزاسیون سلول‌های عضلانی و اتساع عروقی شده که به کاهش فشارخون می‌انجامد. شواهد فراوانی حاکی از آنند که EETها ممکن است به خصوص در گردش خون کرونری به عنوان **فاکتورهای هیپرپلاریزه‌کننده مشتق از اندوتلیوم** عمل نمایند. (S)۱۵- هیدروکسیل ۱۱و۱۲-HET که در مسیر 15-LOX وجود داشته و یک فاکتور هایپرپولاریزاسیون مشتق از آندوتلیوم است و

1- Cysteinyl leukotrienes
2- Slow-reacting subtance of anaphylaxis
3- Lipoxins
4- Hepoxilins
5- Epoxyeicosatrienoic acids

سوبسترای sEH است. نتیجتاً، تمایل بسیاری در به کارگیری مهارکننده‌های محلول sEH به عنوان داروهایی با جهت اثر ضد لخته و ضد فشارخون، وجود دارد. یک استثناء در پاسخ عمومی به EETs به عنوان منبسط‌کننده عروقی در عروق ریوی وجود دارد. در عروق ریوی سبب انقباض عروق می‌شود. اینکه این عملکرد EETs می‌تواند کاربردهای بالینی مهارکننده‌های sEH محدود کند یا خیر، هنوز مشخص نشده است. خود تنظیمی کاهشی sEH ریوی ممکن است در افزایش فشار خون ریوی مشارکت داشته باشد. گزارشاتی نیز از اثرات ضد التهابی، ضد آپوپتوزیس و پروآنژیوژنز در رابطه با EETs، وجود دارد.

## ایزوایکوزانوئیدها

ایزوایکوزانوئیدها[1]، خانواده‌ای از ایزومرهای ایکوزانوئیدی هستند که توسط فرآیندی غیرآنزیمی و طی اثرات مستقیم رادیکال‌های آزاد[2]، از AA و پیش‌سازهای لیپیدی مشابه، تولید می‌شوند. تولید ایزوپروستان‌ها[3] از اسید آراشیدونیک مسیر دیگری است که بالقوه اهمیت دارد. ایزوپروستان‌ها، ایزومرهای فضایی پروستاگلاندین هستند. از آنجایی که پروستاگلاندین‌ها مراکز عدم‌تقارن بسیاری دارند، می‌توانند تعداد فراوانی ایزومر فضایی داشته باشند. COX برای ساخت ایزوپروستان‌ها نیاز نیست و مهار آن با آسپیرین یا دیگر NSAIDها نباید مسیر ایزوپروستان را متاثر کند. مکانیسم اپیمریزاسیون اولیه، پراکسیداسیون آراشیدونات توسط رادیکال‌های آزاد است. پراکسیداسیون در حالی رخ می‌دهد که اسید آراشیدونیک هنوز به صورت استریفیه در فسفولیپیدهای غشایی است. بنابراین، این ایزومرهای فضایی برخلاف پروستاگلاندین‌ها به عنوان جزئی از غشأ ذخیره می‌شوند، سپس جدا شده توسط فسفولیپازها، گردش می‌کنند و در ادرار دفع می‌گردند. ایزوپروستان‌ها در مقادیر نسبتاً بالایی موجودند (در خون و ادرار ۱۰ برابر بیشتر از پروستاگلاندین‌های مشتق از COX). ایزوپروستان‌ها در صورت ورود به داخل عروق کلیوی و سایر بسترهای عروقی، اثرات منقبض‌کنندگی عروقی قدرتمندی داشته و ممکن است گیرنده‌های پروستانوئیدی را فعال کنند. آنها همچنین، می‌توانند سایر جنبه‌های عملکرد عروقی، از جمله برهمکنش‌های چسبندگی لوکوسیتی و پلاکت‌ها و همچنین آنژیوژنزیس را تنظیم نمایند. چنین برداشت شده است که ایزوپروستان‌ها ممکن است در پاتوفیزیولوژی پاسخ‌های التهابی به گونه‌ای غیرحساس به مهارکننده‌های COX سهیم باشند. دشواری ویژه در ارزیابی اثرات بیولوژیکی احتمالی ایزوپروستان‌ها (که بسیاری از آنها به عنوان یک لیگاند اتفاقی بر سطح گیرنده‌های پروستاگلاندین نیز اثر می‌کنند)، آن است که غلظت‌های بالایی از ایزوپروستان جهت بروز یک پاسخ در فرد، لازم می‌باشد، و بسیاری از این ترکیبات، در محیط آزمایشگاه و تحت شرایط استرس‌های اکسیدانت تهیه شده‌اند. آنالوگ‌های لکوترین و ایزومرهای EET، شرح داده شده‌اند.

# ■ فارماکولوژی پایه ایکوزانوئیدها

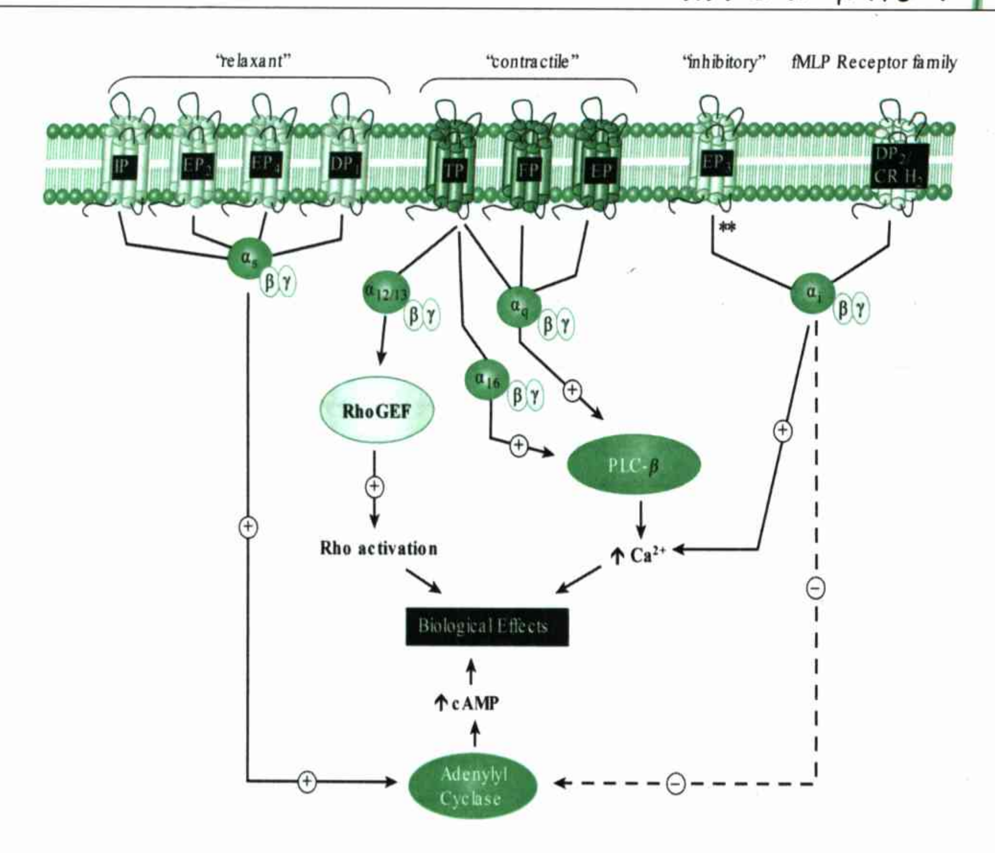
## مکانیسم‌ها و اثرات ایکوزانوئیدها

### مکانیسم گیرنده‌ها

ایکوزانوئیدها به علت نیمه عمر کوتاه خود، به شیوه اتوکرین و پاراکرین (یعنی نزدیک محل سنتز خود و نه مانند هورمون‌هایی که در جریان خون هستند) عمل می‌کنند. این لیگاندها به گیرنده‌های موجود بر سطح سلول‌ها متصل شده و میزان اختصاصی‌بودن آنها با تراکم گیرنده و نوع آنها در سلول‌های متفاوت تعیین می‌شود (شکل ۴-۱۸). جهت $PGI_2$ (IP)، $PGF_2\alpha$ (FP) و $TXA_2$ (TP) یک محصول ژنی مشترک شناسایی شده است در حالی که ۴ گیرنده $PGE_2$ مجزا (EPs1-4) و ۲ گیرنده $PGD_2$ ($DP_1$-$DP_2$) کلون شده‌اند. ایزوفرم‌های دیگر گیرنده‌های TP انسان ($\alpha$ و $\beta$) و FP (B, A) و $EP_3$ (I, II, III, IV, V, VI, e,f) می‌توانند از پیرایش متنوع mRNA منشأ بگیرند. $LTB_4$ و سیستئینیل لکوترین‌ها هر یک دو گیرنده دارند ($BLT_1$ و $BLT_2$) برای $LTB_4$ و $cysLT_1$ و $cysLT_2$ برای سیستئینیل لکوترین‌ها). به نظر می‌رسد که عملکرد LTE4 از طریق یک یا چند گیرنده متمایز $cysLT_1/cysLT_2$ رخ داده با برخی شواهد که GPR99 و گیرنده ADP، $D2Y_{12}$ به عنوان گیرنده $LTE_4$ عمل می‌کند. گیرنده فورمیل پپتید (FMPL)-1 می‌تواند با لیپوکسین A4 فعال شود و به همین دلیل گیرندهٔ ALX نامیده شده است. هترودایمریزاسیون گیرنده برای تعدادی از گیرنده‌ها سبب شناخته شدن تعداد بیشتری از زیرواحدهای گیرنده (نسبت به تعدادی که تاکنون شناخته شده) می‌شود. تمام این گیرنده‌ها جفت شده با پروتئین G هستند. خواص گیرنده‌هایی که بیشترین مطالعه روی آنها انجام شده است در جدول ۱-۱۸ آمده است.

گیرنده‌های $EP_2$، $EP_4$، IP و $DP_1$ از طریق $G_s$ آدنیلیل سیکلاز را فعال می‌کنند. این امر منجر به افزایش سطح cAMP

1- Isoeicosanoids
2- free radical based action
3- Isoprostanes




**شکل ۴-۱۸.** گیرنده‌های پروستانوئید و مسیرهای پیام‌رسانی آنها. fMLP، MetLeuPhe فرمیله شده، یک گیرنده پپتیدی کوچک؛ PLC-$\beta$، فسفولیپاز C-$\beta$. همه گیرنده‌های نشان داده شده، ۷- ترانس‌ممبران و متصل به پروتئین G می‌باشند. واژه‌های "شل‌کننده"، "انقباضی" و "مهارکننده" به مشخصات فیلوژنتیک اثرات اولیه آنها برمی‌گردد**. همه ایزوفرم‌های $EP_3$ متصل به $G_i$ می‌باشند ولی بعضی تنها می‌توانند $G_s$ یا مسیرهای $G_{12/13}$ را فعال نمایند. RhoGEF: فاکتور تعویض کننده نوکلئوتید گوانین rho. جهت مطالعه جزئیات بیشتر به متن رجوع کنید.

داخل سلولی می‌شود که به نوبه خود پروتئین کینازهای ویژه‌ای را فعال می‌نماید (فصل ۲ را نیز ببینید). $EP_1$، FP و TP متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول را فعال می‌کنند که به تشکیل اینوزیتول تری‌فسفات انجامیده و متعاقباً ذخایر $Ca^{2+}$ را به حرکت در می‌آورد و $Ca^{2+}$ آزاد درون سلولی را افزایش می‌دهد. TP همچنین با G پروتئین‌های بسیاری از جمله $G_{12/13}$ و $G_{16}$، جفت می‌شود تا مسیرهای پیام‌رسانی G پروتئین‌های کوچک را تحریک نماید و ممکن است از طریق $G_i(TP_\beta)$ یا $G_s(TP\alpha)$ به ترتیب آدنیلیل سیکلاز را فعال یا مهار نماید. ایزوفرم‌های $EP_3$ می‌توانند هم به افزایش کلسیم داخل سلولی و هم کاهش یا افزایش cAMP منجر شوند. گیرنده $DP_2$ (همچنین با نام گیرنده جاذب مواد شیمیایی ـ مولکول هومولوگ واقع بر سلول‌های TH2[1] یا cRTH2، نیز شناخته شده‌اند) که ارتباطی با دیگر گیرنده‌های پروستانوئیدی ندارد، عضوی از ابر خانواده گیرنده‌های fMLP است. این گیرنده با پروتئین Gi جفت شده و به مهار سنتز cAMP و افزایش کلسیم داخل سلولی در انواع متعددی از سلول‌ها می‌انجامد.

$LTB_4$ از طریق گیرنده $BLT_1$، سبب آزادشدن اینوزتیول تری‌فسفات شده و به فعال‌شدن، دگرانولاسیون و تولید آنیون سوپراکسید در لکوسیت‌ها می‌انجامد. گیرنده $BLT_2$ که گیرنده‌ای با میل ترکیبی پایین برای $LTB_4$ است با میل ترکیبی قابل قبولی به ۱۲S و 12(R)-HETE نیز متصل می‌شود، گرچه اهمیت

1- Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on $T_H2$ cells - $CRT_H2$

جدول ۱-۱۸ گیرنده‌های ایکوزانوئید[۱]

| گیرنده (انسانی) | لیگاند درون‌زاد | لیگاندهای ثانویه | پروتئین G؛ پیامبر ثانویه | فنوتایپ‌های عمده در موش‌های Knockout |
|---|---|---|---|---|
| $DP_1$ | $PGD_2$ | | $G_s$; ↑cAMP | آسم آلرژیک ↓<br>بیماری قلبی و عروقی التهابی<br>پرفشاری خون ترومبوز |
| $DP_2$ | $PGD_2$ | 15d-$PGJ_2$ | Gi; ↑ $Cai^{2+}$, ↓ cAMP | التهاب آلرژیک مجاری هوایی ↑<br>التهاب جلدی ↓ |
| $EP_1$ | $PGE_2$ | $PGI_2$ | $G_q$; ↑$Ca^{2+}{}_i$ | سرطان‌زایی در کولون ↓ |
| $EP_2$ | $PGE_2$ | | $G_s$; ↑cAMP | اختلال در تخمک‌گذاری و باروری |
| $EP_{3I,II,III,IV,V,VI,e,f}$ | $PGE_2$ | | $G_i$; ↓cAMP, ↑$Ca^{2+}{}_i$<br>$G_s$; ↑cAMP<br>$G_q$; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$<br>$G_i$; ↓cAMP, ↑$Ca^{2+}{}_i$<br>$G_s$; ↑cAMP<br>$G_q$; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}$<br>$G_{12/13}$;Rho aetivation | پرفشاری خون حساس به نمک<br>تومورزایی |
| $EP_4$ | $PGE_2$ | | $G_s$; ↑cAMP | افزایش شدت انفارکتوس میوکارد<br>پاسخ ایمنی / التهابی<br>سرطان‌زایی کولون ↓<br>مجرای شریانی باز |
| $FP_{A,B}$ | $PGF_{2\alpha}$ | isoPs | $G_q$; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$ | اختلال Parturition<br>کاهش فشارخون پایه، پاسخ انقباض عروقی<br>↓ آترواسکلروز |
| IP | $PGI_2$ | $PGE_2$ | $G_s$; ↑cAMP | پاسخ ترومبوتیک ↑<br>پاسخ به آسیب عروقی ↑<br>آترواسکلروزیس ↑<br>فیبروز قلبی ↑<br>هیپرتانسیون حساس به نمک |
| $TP_{\alpha\beta}$ | $TXA_2$ | isoPs | $G_q$, $G_{12/13}$, $G_{16}$,<br>↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$,<br>فعالیت Rho | زمان خونریزی ↑<br>پاسخ به آسیب عروقی ↓<br>آترواسکلروزیس ↓<br>بقا پس از پیوند قلب آلوگرافت ↑ |
| $BLT_1$ | $LTB_4$ | | ↓cAMP<br>$G_{16}$, $G_i$, ↑$Ca^{2+}{}_i$, | پاسخ التهابی<br>↓ حساسیت به انسولین در چاقی<br>سرکوب بعضی از پاسخ‌های التهابی |
| $BLT_2$ | $LTB_4$ | 12(S)-HETE<br>12(R)-HETE | $G_q$-like, $G_i$-like, $G_{12}$<br>-like, ↑$Ca^{2+}{}_i$ | ↓ آرتریت التهابی<br>↑ کولیت آزمایشی |
| $CysLT_1$ | $LTD_4$ | $LTC_4$/$LTE_4$ | $G_q$; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$ | پاسخ ایمنی نفوذپذیری عروقی ذاتی و تطابق‌یافته ↓<br>التهاب ریوی و پاسخ فیبروتیک ↑ |
| $CysLT_2$ | $LTC_4$/$LTD_4$ | $LTE_4$ | $G_q$; ↑PLC, ↑$Ca^{2+}{}_i$ | التهاب ریوی و پاسخ فیبروتیک ↓ |

۱. واریانت‌های اتصالی بعضی از گیرنده‌های ایکوزانوئیدها نیز نشان داده شده‌اند.

$Ca^{2+}{}_i$= کلسیم داخل سلولی؛ CAMP= آدنوزین ´۳و ´۵- مونوفسفات؛ PLC= فسفولیپاز C؛ isoPs= ایزوپروستان‌ها؛

-$\Delta^{12,44}$-$PGJ_2$ 15-deoxy =15d-$PGJ_2$

بیولوژیک این مشاهده روشن نیست. $cysLT_1$ و $cysLT_2$ با اتصال به $G_q$، منجر به افزایش $Ca^{2+}$ داخل سلولی می‌شوند. براساس مطالعات $cysLT_2$ همچنین با $G_i$ نیز ارتباطاتی دارد. یک گیرنده لیتیم، GPR17 به cysLTs متصل شده و ممکن است سبب تنظیم منفی عملکرد $cysLT_1$ شود. اما نقش فیزیولوژیک آن همچنان ناشناخته است. همانگونه که در بالا اشاره شد EETs با مکانیسم اثرگذاری پاراکرین بر کانال‌های پتاسیم وابسته به کلسیم در سلول‌های عضلات صاف سبب هایپرپولاریزاسیون و انبساط و نهایتاً شل شدن عروق می‌شوند این پدیده‌ها با الگوی مشابه با فعال شدن گیرنده‌های وابسته به پروتئین‌های $G_s$ رخ می‌دهند، اگر چه یک گیرنده خاص برای EET هنوز شناسایی نشده است. EETs همچنین ممکن است به صورت اتوکرین عملکرد و مستقیماً گیرنده‌های کانالی اندوتلیال را فعال کنند و سبب هایپرپلاریزاسیون اندوتلیال شوند، سپس از طریق اتصالات شکاف‌دار یا کانال‌های پتاسیمی به سلول‌های عضله صاف منتقل می‌شوند. گیرنده‌های اختصاصی برای ایزوپروستان‌ها هنوز مشخص نشده است و اهمیت بیولوژیک آنها به عنوان یک لیگاند مؤثر بر گیرنده‌های پروستاگلاندین‌ها همچنان ناشناخته است.

اگر چه پروستانوئیدها در خارج از بدن، اگر به غلظت کافی برسند، می‌توانند گیرنده‌های هسته‌ای PPARs[1] را فعال کنند، اما این مسئله که آیا این ترکیبات در داخل بدن به غلظت‌های کافی می‌رسند که به عنوان لیگاند گیرنده‌های هسته‌ای عمل کنند هنوز مورد سؤال است.

## آثار پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها

پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها آثار عمده‌ای بر عضلات صاف عروقی، مجاری هوایی، دستگاه گوارش و تولیدمثل دارند. انقباض عضلات صاف با واسطه رهاسازی کلسیم روی می‌دهد حال آنکه اثرات شل‌کنندگی ناشی از تولید cAMP می‌باشد. بسیاری از اثرات انقباض ایکوزانوئیدها با کاهش کلسیم خارج سلولی ناشی از مصرف داروهای بلوک‌کننده کلسیم، قابل مهار می‌باشد. سایر اهداف مهم آنها عبارتند از: پلاکت‌ها، مونوسیت‌ها، کلیه‌ها، سیستم عصبی مرکزی، پایانه‌های عصبی خودکار پیش سیناپسی، پایانه‌های اعصاب حسی، اعضاء مدرن‌ریز، بافت چربی و چشم (آثار آن بر چشم ممکن است عضله صاف آن را نیز دربر گیرد).

### A. عضلات صاف

۱. عروقی — $TXA_2$ یک منقبض‌کننده قوی عروقی است. همچنین این ماده برای عضلات صاف میتوژن محسوب شده و تنها ایکوزانوئیدی است که به گونه‌ای متقاعدکننده نشان داده شده است که چنین اثری دارد. این اثر میتوژنی با مواجهه سلول‌های عضله صاف با تستوسترون تقویت می‌شود زیرا تستوسترون، گیرنده‌های TP سلول‌های عضله صاف را تحت تنظیم افزایشی قرار می‌دهد. $PGF_2\alpha$ نیز یک منقبض‌کننده عروقی است اما برای سلول‌های عضله صاف میتوژن محسوب نمی‌شود. ایزوپروستان 8-iso - $PGF_2\alpha$ (که به عنوان $iPF_2\alpha III$ نیز شناخته می‌شود) یکی دیگر از تنگ‌کننده‌های عروقی است که می‌تواند از طریق گیرنده TP عمل کند.

پروستاگلاندین‌های متسع کننده عروق، به ویژه $PGI_2$ و $PGE_2$، با افزایش cAMP و کاهش کلسیم داخل سلول‌های عضلات صاف، عمدتاً از طریق IP و گیرنده‌های $EP_4$، باعث اتساع عروق می‌شوند. $PGI_2$ عروقی هم توسط عضلات صاف و هم سلول‌های اندوتلیوم توسط COX-2 که البته در سلول‌های اندوتلیال نقش عمده را دارد، ساخته می‌شود. در جریان‌های خونی ریز[2]، $PGE_2$، متسع کننده بوده و توسط سلول‌های اندوتلیال ساخته می‌شود. $PGI_2$ تکثیر سلول‌های عضلات صاف را مهار می‌کند و یکی از اثرات مشخص آن در فشار خون ریوی به تأیید رسیده است. $PGD_2$ نیز دارای اثرات اتساع عروقی است که به ویژه در گرگرفتگی ناشی از داروی پایین‌آورنده چربی نیاسین، اهمیت بسزایی دارد. نقش $PGD_2$ در دستگاه قلبی - عروقی، تحت بررسی قرار دارد.

۲. دستگاه گوارش. اکثر پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان‌ها، عضلات صاف گوارشی را فعال می‌کنند. عضلات طولی توسط $PGE_2$ (از طریق $EP_3$) و $PGF_2\alpha$ (از طریق $EP_3$) منقبض می‌شوند، در حالی که عضلات حلقوی توسط $PGF_2\alpha$ قویاً و از طریق $PGI_2$ به طور ضعیف منقبض شده و توسط $PGE_2$ (از طریق $EP_4$) نیز شل می‌شوند. تجویز $PGE_2$ یا $PGF_2\alpha$ منجر به دردهای کولیکی (قسمت فارماکولوژی بالینی ایکوزانوئیدها را در ادامه ببینید) می‌شود. لکوترین‌ها نیز اثرات انقباضی قدرتمندی دارند.

۳. راه‌های هوایی. عضلات صاف تنفسی توسط $PGE_2$ و $PGI_2$

1- Peroxisome proliferator-activated receptor
2- microcirculation

شل شده و توسط $PGD_2$ و $TXA_2$ و $PGF_{2}\alpha$ نیز منقبض می‌گردند. مطالعات انجام شده بر روی موش‌های فاقد گیرنده $DP_1$ و $DP_2$ حاکی از نقش مهم این پرستانوئید در آسم می‌باشد. اگرچه به نظر می‌رسد گیرنده $DP_2$ در بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی دخالت دارد. سیستئینیل لکوترین‌ها تنگ‌کننده‌های برونشی هستند. این لکوترین‌ها عمدتاً بر عضلات صاف راههای هوایی محیطی عمل کرده و هم در داخل و هم در خارج بدن هزاران بار قوی‌تر از هیستامین می‌باشند. این لکوترین‌ها ترشح موکوس از برونش‌ها را نیز تحریک کرده و سبب ادم مخاطی می‌شوند. برونکواسپاسم در حدود ۱۰٪ از افرادی که NSAIDs دریافت می‌کنند رخ می‌دهد که ممکن است به دلیل تغییر متابولیسم آراشیدونات از متابولیسم COX-1 به تشکیل لکوترین باشد.

۴. عضلات صاف تولید مثلی. اعمال پروستاگلاندین‌ها بر عضلات صاف تولید مثلی در ادامه تحت عنوان D (اعضاء تولید مثلی) مورد بحث قرار گرفته است.

### B. پلاکت‌ها

تجمع پلاکتی به طور بارزی تحت تأثیر ایکوزانوئیدها قرار می‌گیرد. غلظت‌های کم $PGE_2$ تجمع پلاکتی را تقویت (توسط $EP_3$) و غلظت‌های بالای آن، تجمع را مهار می‌کنند (توسط IP). هم $PGD_2$ و هم $PGI_2$ تجمع پلاکتی را به ترتیب از طریق افزایش تجزیه cAMP وابسته به $DP_1$ و IP مهار می‌کنند. بر خلاف نمونه‌های انسانی، $DP_1$ در سطح پلاکت‌های موش، یافت نشده است. $TXA_2$ محصول عمده COX-1 بوده و تنها ایزوفرم COX می‌باشد که در پلاکت‌های بالغ، بیان می‌گردد. $TAX_2$ یک جمع‌کننده پلاکتی بوده و اثرات دیگر آگونیست‌های پلاکتی قوی‌تر مانند ترومبومین را تقویت می‌نماید. مسیرهای پیام‌رسانی $TP\text{-}G_q$، میزان $Ca^{2+}$ داخل سلولی را افزایش داده، پروتئین کیناز C را فعال کرده و تجمع پلاکتی و بیوسنتز $TXA_2$ را تسهیل می‌نمایند. فعال‌شدن $G_{12}/G_{13}$، باعث القای تنظیم Rho/Rho وابسته به کیناز فسفریلاسیون زنجیره سبک میوزین می‌شوند که طی آن شکل پلاکتی تغییر می‌کند. موتاسیون نقطه‌ای در TP انسانی باعث ایجاد یک اختلال خونریزی دهنده خفیف می‌شود. اعمال پلاکتی $TXA_2$ در داخل بدن توسط $PGI_2$ که تجمع پلاکتی حاصل از تمام آگونیست‌های شناخته شده را مهار می‌کند، محدود می‌گردد. بیوسنتز $TXA_2$ پلاکتی القاء شده توسط COX-1، طی فعال‌شدن پلاکت‌ها و تجمع آنها، افزایش می‌یابد و به طور غیرقابل برگشت، با تجویز دوزهای کم آسپرین مهار می‌شود. متابولیت‌های ادراری $TXA_2$ طی سندرم‌های بالینی فعال شدن پلاکت‌ها همچون انفارکتوس قلبی و سکته مغزی، افزایش می‌یابد. COX-2 ماکروفاژی مسؤول بیوسنتز حدود ۱۰ درصد از $TXA_2$ در افراد سیگاری می‌باشد، حال آنکه مابقی از COX-1 ناشی می‌شود. این میزان متغیر، احتمالاً در مورد COX-2 ماکروفاژی، در برابر اثرات دوزهای کم آسپرین مقاوم می‌باشد. کارآزمایی‌های که اعمال محافظت‌کننده قلبی در مقادیر کم و زیاد آسپیرین را مقایسه کنند، انجام نشده است. با این وجود، مقایسه‌های غیرمستقیم براساس کارآزمایی‌های کنترل شده با دارونما، اظهار نمی‌کنند که اثر مفید آسپیرین با افزایش مقدار، افزایش می‌یابد. در حقیقت این مطالعات حاکی از یک ارتباط دوز ـ پاسخ معکوس هستند که احتمالاً منعکس‌کننده افزایش مهار سنتز $PGI_2$ در مقادیر بالای آسپیرین می‌باشد.

### C. کلیه

هم مدولا و هم قشر کلیه، پروستاگلاندین را سنتز می‌کنند که مدولا نسبت به قشر سهم بسیار بیشتری دارد. COX-1 عمدتاً در مجاری جمع‌کننده قشری و مرکزی و سلول‌های مزانژیال، اندوتلیوم شریانی، و سلول‌های اپی‌تلیالی کپسول بومن، بیان می‌شود. COX-2 به سلول‌های بینابینی مدولای کلیه، ماکولا دنسا و بخش ضخیم قشری صعودی محدود می‌شود.

تولیدات ایکوزانوئیدی عمده کلیوی، $PGE_2$، $PGI_2$ و سپس $PGF_{2\alpha}$ و $TXA_2$ می‌باشد. همچنین کلیه چندین هیدروکسی ایکوزاتترااانوئیک اسید لکوترین، محصولات سیتوکروم P450 و اپوکسید می‌سازد. پروستاگلاندین‌ها نقش مهمی در حفظ فشارخون و تنظیم عملکرد کلیوی مخصوصاً در کلیه‌هایی که عملکرد مرزی دارند و همچنین در وضعیت‌های کاهش حجم خون ایفا می‌کنند. در چنین شرایطی، $PGE_2$ و $PGI_2$ القاء شده توسط COX-2 قشر کلیه، با اثرات موضعی اتساع عروقی، جریان خون و فیلتراسیون گلومرولی را حفظ می‌نمایند. این پروستاگلاندین‌ها همچنین با تنظیم دفع آب و سدیم، فشارخون سیستمیک را تنظیم می‌نمایند. بیان COX-2 مدولاری و mPGES-1، تحت شرایط افزایش دریافت نمک، افزایش می‌یابد. پروستانوئیدهای القاء شده از COX-2، جریان خون مدولا را افزایش داده و بازجذب سدیم توبولی را مهار می‌کنند حال آنکه محصولات القاء شده از COX-1، دفع نمک از توبول‌های جمع کننده را افزایش می‌دهند. احتمالاً تضعیف اثر هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) بر آدنیل سیکلاز، باعث افزایش کلیرانس

آب می‌شود. فقدان چنین اثراتی، احتمالاً توجیه‌کننده فشار خون بالای سیستمیک یا حساس به نمک می‌باشد که ممکن است با مهار COX ارتباط داشته باشند. یک درک نادرست شایع (که اغلب در بحث عوارض قلبی ـ عروقی داروهایی چون روفکوکسیب[1] مطرح می‌شود)، فشارخون بالای ثانویه به مصرف NSAID می‌باشد که تا حدودی مستقل از مهار پروستاگلاندینی می‌باشد. مدرهای مؤثر بر قوس مانند فورزماید بخشی از اثر خود را با تحریک COX اعمال می‌کنند. در کلیه سالم، این اثر سبب افزایش سنتز پروستاگلاندین‌های متسع‌کننده عروقی می‌شود. بنابراین پاسخ بیمار به یک مدر مؤثر بر قوس در صورت تجویز همزمان یک مهارکننده COX از بین می‌رود (فصل ۱۵ را ببینید).

اثرات پروستاگلاندین‌های کلیوی دارای پیچیدگی‌های بیشتری نیز می‌باشد. بیان آنزیم COX-2 قشری (کورتیکال) برخلاف نوع مرکزی (مدولاری)، با کاهش جذب نمک، افزایش می‌یابد و منجر به رهاسازی بیشتر رنین می‌شود. این امر فیلتراسیون گلومرولی را افزایش داده و باعث بازجذب بیشتر سدیم و به دنبال آن افزایش فشارخون می‌شود. گمان بر این است که $PGE_2$ با فعال‌کردن $EP_4$ یا $EP_2$، رهاسازی رنین را تحریک می‌کند. $PGI_2$ نیز آزادسازی رنین را تحریک می‌کند که این امر ممکن است با حفظ فشارخون در وضعیت‌های کاهش حجم و پاتوژنز فشارخون کلیوی ـ عروقی، ارتباطاتی داشته باشد. مهار COX-2 در چنین وضعیت‌هایی می‌تواند به کاهش فشارخون بینجامد.

$TXA_2$ سبب تنگی عروق داخل کلیوی (و احتمالاً یک اثر شبه ADH) می‌شود که منجر به کاهش عملکرد کلیوی می‌گردد. کلیه سالم تنها مقدار کمی $TXA_2$ می‌سازد. با این وجود، در شرایطی که ارتشاح کلیه با سلول‌های التهابی وجود دارد (مانند گلومرولونفریت‌ها و پس‌زدن پیوند کلیه)، سلول‌های التهابی (مونوسیت ـ ماکروفاژها) مقادیر فراوانی $TXA_2$ آزاد می‌کنند. از نظر تئوری، مهارکننده‌های سنتز $TXA_2$ یا آنتاگونیست‌های گیرنده آن باید عملکرد کلیه را در این بیماران بهبود بخشند اما چنین دارویی جهت استفاده بالینی در دسترس نیست. فشارخون بالا، در بعضی مدل‌های حیوانی مانند مدل کلیه Goldblatt با افزایش سنتز $TXA_2$ و کاهش سنتز $PGE_2$ و $PGI_2$ همراه است، اما مشخص نشده است که این تغییرات از عوامل مسبب اولیه هستند یا پاسخ‌های ثانویه. به طور مشابهی، در عوارض کلیوی ناشی از سیکلوسپورین نیز افزایش تشکیل $TXA_2$ گزارش شده است اما تاکنون هیچ رابطه علی برقرار نشده است. $PGF_{2\alpha}$ ممکن است با تنظیم ترشح رنین در کلیه فشارخون را افزایش دهد اگر چه که تحقیقات زیادی لازم به اجراست اما آنتاگونیست‌های EP قابلیت بسیار زیادی به عنوان یک داروی ضدفشارخون دارند.

### D. اعضاء تولیدمثلی

۱. اعضاء تولیدمثلی مؤنث ــ مطالعات حیوانی بیانگر نقش $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ در مراحل اولیه تولیدمثلی همچون تخمک‌گذاری، لوتئولیز[2] و باروری[3] می‌باشد. عضله رحم توسط $PGF_{2\alpha}$، $TXA_2$ و غلظت‌های کم $PGE_2$ منقبض می‌شود در حالی که $PGI_2$ و غلظت‌های بالای $PGE_2$ سبب شل‌شدن آن می‌شوند. $PGF_{2\alpha}$ همراه با اکسی‌توسین برای شروع زایمان ضروری است. اثرات پروستاگلاندین‌ها بر عملکرد رحم در ادامه مطلب شرح داده شده است (فارماکولوژی بالینی ایکوزانوئیدها را ببینید).

۲. اعضاء تولیدمثلی مذکر ــ با وجود کشف پروستاگلاندین‌ها در مایع منی و اثرات آنها بر رحم[4]، نقش پروستاگلاندین‌ها در منی هنوز در حد فرضیه است. منبع عمده این پروستاگلاندین‌ها کیسه‌های منی است، پروستات (علی‌رغم نام "پروستاگلاندین") و بیضه‌ها تنها مقادیر کمی سنتز می‌کنند. عواملی که غلظت پروستاگلاندین‌ها را در پلاسمای منی انسان تعیین می‌کنند، دقیقاً مشخص نشده‌اند اما تستوسترون قطعاً سبب تولید پروستاگلاندین می‌شود. ترومبوکسان و لکوترین‌ها در پلاسمای منی یافت نشده‌اند. مردانی که غلظت پروستاگلاندین‌های مایع منی آنها کم است نسبتاً ناباروراند.

پروستاگلاندین‌های شل‌کننده عضلات صاف مانند $PGE_1$ با شل‌کردن عضلات صاف اجسام غاری نعوظ را تقویت می‌کنند (قسمت فارماکولوژی بالینی ایکوزانوئیدها را ببینید).

### E. سیستم عصبی مرکزی و محیطی

۱. تب ــ $PGE_2$، به خصوص اگر مستقیماً به داخل بطن‌های مغزی تجویز شود، دمای بدن را بالا می‌برد که این اثر بیشتر به واسطه گیرنده‌های $EP_3$ انجام می‌گیرد (اگرچه $EP_1$ نیز نقش اندکی دارند). $PGF_{2\alpha}$ و $PGI_2$ برون‌زاد سبب القای تب می‌شوند در حالی که $PGD_2$ و $TXA_2$ چنین اثری ندارند. تب‌زاهای درون‌زاد، اینترلوکین ـ ۱ آزاد می‌کنند که به نوبه خود موجب سنتز

---

1- Rofecoxib
2- luteolysis
3- fertilization
4- uterotropic effect

و آزادسازی $PGE_2$ می‌شود. این سنتز توسط آسپیرین و سایر ترکیبات ضد تب، مهار می‌شود.

۲. خواب ــ $PGD_2$ به دنبال تزریق به داخل بطن‌های مغزی با فعال‌کردن گیرنده‌های $DP_1$ و آزادسازی ثانویه آدنوزین سبب القای خواب طبیعی (که با آنالیز نوار مغز مشخص می‌شود) می‌گردد. تزریق $PGE_2$ به داخل هیپوتالاموس خلفی سبب احساس ضعف می‌شود.

۳. انتقال عصبی ــ ترکیبات PGE آزادشدن نوراپی‌نفرین از پایانه‌های عصبی پس عقده‌ای سمپاتیک را مهار می‌کنند. به علاوه NSAIDها آزادشدن نوراپی‌نفرین در داخل بدن را افزایش می‌دهند که این مسئله بیانگر نقش فیزیولوژیک پروستاگلاندین‌ها در این فرآیند است. بنابراین تنگی عروقی که طی درمان با مهارکننده‌های COX مشاهده می‌شود ممکن است تا حدودی ناشی از افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین و مهار سنتز گشادکننده‌های عروقی نظیر $PGE_2$ و $PGI_2$ می‌باشد. $PGE_2$ و $PGI_2$ با افزایش تحریک‌پذیری غشایی انتهایی، پایانه‌های عصبی محیطی را به محرک دردناک حساس می‌کنند. $PGE_2$ از طریق گیرنده $EP_1$ و $EP_2$ عمل می‌کند و به منظور تحریک فعالیت کانال‌های کاتیونی و مهار فعالیت کانال $K^+$ هایپرپولاریزه کنند، اثرات خود را اعمال می‌کند. لذا تحریک‌پذیری غشاء سلول را افزایش می‌دهد. پروستاگلاندین‌ها همچنین درد را مدیریت می‌کنند. COX-1 و هم COX-2 در طناب نخاعی آزادشده و پروستاگلاندین‌ها در پاسخ به محرک دردناک آزاد می‌شود. $PGE_2$ و بنابر $PGP_2$، $PGI_2$ و $PGF_{2\alpha}$ که در حساسیت‌پذیری مرکزی نقش دارند، و سبب تحریک‌پذیری نورون‌های شاخ پشتی نخاع می‌شود. که شدت درد، محل درک درد و فرم و شل درد را تعیین می‌کند، $PGE_2$ بر گیرنده $EP_2$ و به منظور تسهیل نوروترانسمیتر تحریکی پیش‌سیناپسی و مهار نوروترانسمیتر گلیسینرژیک عمل می‌کنند و همچنین سبب تقویت نوروترانسمیتر تحریکی عمل می‌کند.

**F. التهاب و ایمنی**

$PGE_2$ و $PGI_2$ از پروستانوئیدهای غالب در التهابات می‌باشند. هر دو با افزایش جریان خون در نواحی التهابی به وضوح، باعث ایجاد ادم و انفیلتراسیون لوکوسیتی می‌شوند. $PGE_2$ و $PGI_2$ به ترتیب با فعال‌کردن $EP_2$ و IP، باعث افزایش نفوذپذیری عروقی و انفیلتراسیون لوکوسیتی می‌شوند. $TXA_2$، همچنین، با اثرات آگونیستی پلاکتی، باعث افزایش برهمکنش پلاکت ـ لکوسیت می‌شود. پروستاگلاندین‌هایی که احتمالاً توسط لنفوسیت‌ها نیز ساخته شده‌اند، به گونه‌ای مثبت یا منفی عملکرد لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. $PGE_2$ و $TXA_2$ با تنظیم آپوپتوز و تیموسیت‌های نابالغ می‌توانند نقش مؤثری در تولید لنفوسیت‌های T ایفا کنند. $PGI_2$ در سرکوب سیستم ایمنی و با دخالت در بلوغ سلول‌های دندریتیک و جذب و عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های ایمنی دخالت دارد. $PGE_2$ با مهار تمایز لنفوسیت‌های B به پلاسماسل‌های تولیدکننده آنتی‌بادی، پاسخ ایمونولوژیک را سرکوب می‌کند که باعث کاهش پاسخ آنتی‌بادی هومورال می‌شود. $PGE_2$ همچنین، عملکرد سلول‌های T سیتوتوکسیک تزاید ناشی از میتوژن لنفوسیت‌های T و رهاسازی سیتوکین از لنفوسیت‌های $T_H1$ را مهار می‌کند. $PGE_2$ می‌تواند تمایز سلول‌های میلوئیدی و ماکروفاژهای ایمنی سرکوب کننده تیپ ۲ و فنوتیپ‌های سرکوب کننده میلوئیدی را تعدیل کند. این اثرات احتمالاً در تومورها که فنوتیپ‌های تیپ ۲ غالب است در فرار از ایمنی تأثیر دارد. $PGD_2$، محصول عمده ماست‌سل‌ها، یک جاذب ائوزینوفیلی قدرتمند است که همچنین دگرانولاسیون و بیوسنتز لکوترین‌ها را نیز القاء می‌کند. $PGD_2$ همچنین از طریق فعال‌کردن $DP_2$ و احتمالاً $DP_1$ باعث کموتاکسی و مهاجرت لنفوسیت‌های TH2 می‌شود. این امر که چگونه این دو گیرنده فعالیت $PGD_2$ در التهابات و ایمنی را هماهنگ می‌نمایند، روشن نیست. محصول تجزیه $PGD_2$، $15\text{-d-}PGJ_2$، نیز در غلظت‌های تشکیل شده در محیط آزمایشگاه، منجر به فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها با واسطه گیرنده $DP_2$ ($CRTH_2$) شده است.

**G. متابولیسم استخوان**

پروستاگلاندین‌ها در بافت اسکلتی فراوان بوده و توسط استئوبلاست‌ها و سلول‌های خون‌ساز مجاورشان ساخته می‌شوند. اثر عمده پروستاگلاندین‌ها (به خصوص $PGE_2$ که بر $EP_4$ اثر می‌کند) تحریک جذب و تشکیل استخوان یا همان بازچرخش استخوانی است. حذف گیرنده‌های $EP_4$ در موش‌ها منجر به عدم تعادل بین جذب استخوان و تشکیل آن شده و در حیوانات مسن‌تر موجب تعادل منفی توده و تراکم استخوانی می‌گردد. پروستاگلاندین‌ها ممکن است واسطه آثار نیروی مکانیکی بر استخوان‌ها و تغییرات استخوان طی التهاب باشند. حذف $EP_4$ و مهار بیوسنتز پروستاگلاندین در مدل‌های حیوانی هر دو با اختلال در فرآیند التیام شکستگی همراه بوده‌اند. مهارکننده‌های COX نیز می‌توانند با تداخل در اثرات

پروستاگلاندین، تکثیر تمایز و فیبروز میوسیت‌ها در پاسخ به آسیب و التیام عضله اسکلتی را کند کنند. پروستاگلاندین‌ها ممکن است در از دست‌رفتن استخوان در جریان یائسگی، سهیم باشد. این فرضیه وجود دارد که NSAIDها ممکن است در پوکی استخوان و پیشگیری از دست‌دادن استخوان در زنان مسن‌تر ارزش درمانی داشته باشند. با این وجود، ارزیابی کنترل شده این مداخلات درمانی هنوز انجام نشده است. NSAIDها، به ویژه آنهایی که برای مهار COX-2 اختصاصی هستند، باعث تأخیر در بهبود استخوان در مدل‌های آزمایش شکستگی‌ها شده‌اند.

**H. چشم**

مشتقات PGE و PGF فشار داخل چشمی را پایین می‌آورند. مکانیسم این عمل نامشخص است اما احتمالاً افزایش خروج مایع زلالیه از اتاقک قدامی را در بر می‌گیرد (قسمت فارماکولوژی بالینی ایکوزانوئیدها را ببینید).

**I. سرطان**

نقش پروستاگلاندین‌ها، و به ویژه مسیر COX-2، در ایجاد بدخیمی‌ها، از موضوعات بسیار مورد علاقه بوده است. مهار فارماکولوژیک و یا حذف‌های ژنتیکی COX-2 از تشکیل مدل‌های توموری کولون، پستان، ریه و سایر سرطان‌ها، جلوگیری نموده است. مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی گسترده بیانگر آن است که مصرف اتفاقی NSAIDها، با کاهش قابل توجه خطر نسبی ایجاد سرطان‌های مذکور و سایر سرطان‌ها، همراه می‌باشد. به نظر نمی‌رسد مصرف طولانی مدت آسپرین با دوزهای کم بر وقوع سرطان تأثیر بگذارد. به هر حال مطالعات نشان می‌دهد که سبب کاهش مرگ ومیر ناشی از سرطان می‌شود. اثرات ضد سرطانی آسپرین وابسته به مسیر PI3/Kinase/AKT در سلول‌های توموری است. مهارکننده‌های COX در بیماران دچار پولیپ‌های فامیلیال کولون[1] به طور معناداری تشکیل این پولیپ‌ها را کاهش داده‌اند. پلی‌مرفیسم در COX-2 نیز با افزایش بروز بعضی از سرطان‌ها ارتباط داشته است. بسیاری از مطالعات مؤید آن می‌باشند که میزان بیان COX-2 با مارکرهای پیشرفت سرطان پستان، ارتباط داشته است. در بافت‌های پستانی موش، COX-2، پروانکوژن بوده است و مصرف NSAID، خطر سرطان سینه در زنان، به ویژه جهت تومورهای گیرنده هورمونی مثبت، کاهش داده است. علی‌رغم حمایتی که از COX-2 به عنوان منبع غالب پروستاگلندین‌های پیش‌سرطانی می‌شود، کارآزمایی‌های بالینی تصادفی به منظور تعیین رخداد اثرات برتر ضد سرطانزاها با مهار انتخابی COX-2 در مقایسه با NSAIDهای غیرانتخابی صورت نگرفته است. در واقع اطلاعات حاصل از مدل‌های حیوانی و مطالعات اپیدمیولوژیک در انسان موافق با نقش COX-1 و نیز COX-2 در تولید پروستاگلندین‌های پیش‌سرطانزا هستند.

$PGE_2$ که پروستانوئید اصلی پیش‌سرطانزا می‌باشد، شروع، پیشرفت و متاستاز تومور را از طریق اثرات زیستی متعدد تسهیل کرده، سبب افزایش تکثیر و رگزایی، مهار آپوپتوز، تقویت تهاجم سلولی و تعدیل سرکوب ایمنی می‌شود. بیان mPGES-1 در تومور افزایش می‌یابد و مطالعات پیش‌بالینی از نقش مهارکننده‌های mpGES-1 در کموتراپی و درمان سرطان حکایت دارد. در تومورها کاهش سطح OATP2A1 و 15-PGDH، که جذب سلولی و غیرفعال شدن متابولیک $PGE_2$ را میانجی‌گری می‌کند، احتمالاً در پایداری فعالیت $PGE_2$ نقش دارد. نقش‌های پیش‌سرطانزایی و ضد سرطانزایی سایر پروستانوئیدها، تحت بررسی است و در این میان $TXA_2$ یک میانجی پیش‌سرطانزای دیگر است که یا از COX-2 ماکروفاژ و یا از COX-1 پلاکت مشتق می‌شود. مطالعاتی که در موش‌های فاقد گیرنده‌های $EP_1$، $EP_2$ یا $EP_4$ انجام شده از کاهش خطر بیماری در مدل‌های متعدد سرطانزایی، حمایت کرده است. در مقابل $EP_3$ هیچ نقشی در برخی سرطان‌ها ندارد و یا حتی دارای نقش محافظتی نیز می‌باشد. فعال‌سازی انتقالی گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGFR) با فعالیت پیش‌سرطانزایی $PGE_2$ مرتبط بوده است. $PGE_2$ بر گیرنده $DP_1$ عمل نموده و ممکن است سبب کاهش آنژیوژنز و کاهش پیشرفت توموری شود.

## آثار متابولیت‌های مشتق از لیپواکسیژناز و سیتوکروم P450

عملکرد لیپواکسیژنازها، ترکیباتی تولید می‌کند که می‌توانند پاسخ‌های سلولی ویژه‌ای که در التهاب و ایمنی اهمیت دارند را تنظیم کنند. متابولیت‌های حاصل از سیتوکروم P450 یا به طور مستقیم یا از طریق متابولیزه‌شدن به ترکیبات فعال، عملکردهای انتقالی نفرون را متأثر می‌کنند (پایین را ببینید). بسیاری از اعمال بیولوژیک اشکال مختلف هیدروکسی و هیدروپراکسی ایکوزاانوئیک اسیدها ناشناخته‌اند، اما قدرت فارماکولوژیک آن‌ها قابل ملاحظه است.

**A. سلول‌های خونی و التهاب**

$LTB_4$ (که بر $BLT_1$ عمل می‌کند)، یک جذب‌کننده شیمیایی قدرتمند برای لنفوسیت‌های T، ائوزینوفیل‌ها، منوسیت‌ها و

---
1- familial polyposis coli

احتمالاً ماست سل‌ها می‌باشند $LTB_4$ در فعال‌سازی نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و سایر سلول‌ها و چسبندگی سلول‌های مونوسیت دخالت دارد. سیستئنیل لکوترین‌ها قوی‌ترین جاذب شیمیایی برای ائوزینوفیل و لنفوسیت‌های T هستند. حال آنکه سیستئینیل لکوترین‌ها نیز جاذب‌های شیمیایی قدرتمند برای ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T محسوب می‌شوند. سیستئنیل لکوترین‌ها، احتمال مجموعه مجزایی از سیتوکین‌ها را در خلال فعال‌شدن ماست‌سل $cysLT_1$ و $cysLT_2$، تولید می‌نمایند. این لکوترین‌ها در غلظت‌های بالاتر سبب اتصال، دگرانولاسیون، آزادشدن سیتوکین یا کموکین[1] و تشکیل رادیکال‌های آزاد در ائوزینوفیل‌ها می‌شوند. سیستئینیل لکوترین‌ها، همچنین با افزایش نفوذپذیری اندوتلیال و در نتیجه تحریک مهاجرت سلول‌های التهابی به نواحی التهابی، ارتباط دارند. نقش لکوترین‌ها در پاتوژنز التهاب به ویژه در بیماری‌های مزمنی چون آسم و بیماری التهابی روده قویاً نشان داده شده است.

لیپوکسین‌ها، اثرات متنوعی بر لکوسیت‌ها دارند که شامل فعال‌کردن مونوسیت‌ها و ماکروفاژها و مهار فعال‌شدن نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌ها می‌باشد. لیپوکسین A و B هر دو سیتوتوکسیسته سلول‌های کشنده طبیعی را مهار می‌کنند.

### B. عضلات قلبی و عضلات صاف

۱. دستگاه قلبی - عروقی — 12(S) HETE در غلظت‌های کم تکثیر سلول‌های عروقی عضله صاف را افزایش داده و سبب مهاجرت آنها می‌شود. این ترکیب ممکن است در تکثیر عضلانی ـ انتیمایی که به دنبال آسیب عروقی (مثلاً ناشی از آنژیوپلاستی) رخ می‌دهد، ایفای نقش کند. ایزومر فضایی آن، 12(R)-HETE، جاذب شیمیایی نیست اما مهارکننده قوی $Na^+/K^+$ ATPase در قرنیه است. در سلول‌های عضلات صاف عروقی $LTB_4$ سبب انقباض عروقی عضلات صاف شده که مهاجرت و تکثیر عضلات صاف و همچنین پرولیفراسیون بافت جدید در آسیب ناشی از آترواسکلروز را فراهم می‌کند. $LTC_4$ و $LTD_4$ قدرت انقباضی میوکارد و جریان خون کرونری را کاهش داده و منجر به سرکوب قلب می‌شود. لیپوکسین A و لیپوکسین B در خارج از بدن اثرات تنگ‌کنندگی عروقی اعمال می‌کنند. علاوه بر اثرات گشادکنندگی عروق، EETs می‌تواند سبب کاهش هایپرتروفی سیستمیک و تکثیر و تمایز عضلات صاف عروق ریوی می‌شود.

۲. دستگاه گوارش — سلول‌های اپی‌تلیال کولون انسان، $LTB_4$ سنتز می‌کنند که یک جاذب شیمیایی برای نوتروفیل‌هاست. مخاط کولون مبتلایان به بیماری التهابی روده حاوی مقادیر بسیار افزایش یافته‌ای از $LTB_4$ می‌باشد. به نظر می‌رسد که فعال شدن گیرنده $BLT_2$، احتمالاً به واسطه آگونیست نقش محافظتی در اپی‌تلیوم کولون داشته و نقش مفیدی در ایجاد سد غشایی سلولی دارد.

۳. راه‌های هوایی — سیستئینیل لکوترین‌ها به ویژه $LTC_4$ و $LTD_4$ تنگ‌کننده‌های برونشی قدرتمندی بوده و نیز سبب افزایش نفوذپذیری عروق کوچک، اگزوداسیون پلاسما و ترشح موکوس در راههای هوایی می‌شوند. هنوز در این مسأله که آیا الگو و اختصاصی‌بودن گیرنده‌های لکوترین در مدل‌های حیوانی و انسان‌ها متفاوتند، اختلاف نظر وجود دارد. گیرنده‌های ویژه $LTC_4$ هنوز در بافت ریه انسان یافت نشده است در حالی که گیرنده‌های $LTD_4$ با میل ترکیبی کم و زیاد هر دو موجودند.

### C. دستگاه کلیوی

شواهدی اساسی در نقش محصولات اپواکسیژناز در تنظیم فعالیت کلیه وجود دارد، هر چند چگونگی دقیق آن در کلیه انسانی، همچنان آشکار نمی‌باشد. 20-HETE و نیز EETs در بافت کلیه تولید می‌شوند. 20-HETE، با قدرت کانال‌های پتاسیمی فعال شده در اثر $Ca^{2+}$ در عضله صاف را بلوک کرده و منجر به انقباض عروق کلیه که از عوامل دخیل در ایجاد افزایش فشارخون می‌باشد، می‌گردد. در مقابل، مطالعاتی وجود دارند که بر اثرات ضد فشارخون EETs با واسطه اثرات آنها بر اتساع عروق و اثر ناتریورتیک، دلالت می‌کنند. EETs سبب افزایش جریان خون کلیه می‌شوند و با محدود کردن اینفیلتراسیون ماکروفاژها، از کلیه در مقابل آسیب‌های التهابی حمایت می‌کنند. مهار اپوکساید هیدرولاز محلول، که فعالیت بیولوژیک EETs را طولانی می‌کند، آن را به عنوان یک پتانسیل دارویی جدید جهت فشارخون بالا، مطرح کرده است. اگر به قابلیت تنگ کنندگی عروقی و تحریک کنندگی توموری ناشی از اثرات آنتی‌آپوپتوزی نیازمند بررسی و مطالعات دقیق‌تری است اما مطالعات آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی از نقش داروهایی با هدف اپوکساید هیدرولاز محلول در کنترل فشارخون، حمایت کرده‌اند. اگرچه که پتانسیل آنها جهت انقباض عروقی ریوی و تقویت بروز تومور به واسطه اثرات ضد آپوپتوزی نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر است.

1- chemokine

**D. متفرقه**

آثار این فرآورده‌ها بر اعضا تولید مثلی هنوز روشن نشده است.

به‌طور مشابهی، اعمال آن‌ها بر سیستم عصبی مرکزی نیز پیشنهاد شده اما تأیید نشده‌اند. 12-HETE ترشح آلدوسترون از قشر آدرنال را تحریک کرده و واسطه بخشی از فرآیند آزادشدن آلدوسترون توسط آنژیوتانسین II (و نه هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک) می‌باشد. غلظت‌های بسیار کم $LTC_4$ و غلظت‌های بالاتر اپوکسیدهای مشتق از آراشیدونات آزادشدن هورمون لوتئینیزان (LH) و هورمون آزادکنندهٔ LH از سلول‌های ایزوله هیپوفیز قدامی موش صحرایی را شدت می‌بخشند.

## مهار سنتز ایکوزانوئیدها

کورتیکواستروئیدها تمام راههای شناخته شده ایکوزانوئیدها را مسدود می‌کنند که احتمالاً بخشی از این اثر را با تحریک سنتز چندین پروتئین مهاری که مجموعاً آنکسین‌ها[1] یا لیپوکورتین‌ها[2] خوانده می‌شوند، اعمال می‌کنند. این ترکیبات احتمالاً با دخالت در اتصال آن فسفولیپید و بنابراین جلوگیری از آزادشدن اسید آراشیدونیک، فعالیت فسفولیپاز $A_2$ را مهار می‌کنند.

NSAIDها (مثلاً **ایندومتاسین**، **ایبوپروفن**، فصل ۳۶ را ببینید) با مهار برگشت‌پذیر فعالیت COX هم تشکیل پروستاگلاندین و هم ترومبوکسان را مسدود می‌کنند. NSAIDهای قدیمی برای COX-1 یا COX-2 انتخابی نیستند. مهارکننده‌های انتخابی COX-2 که اخیراً ایجاد شده‌اند، مثل داروهای قدیمی‌تر از نظر درجه انتخابی‌بودن با هم تفاوت دارند. در واقع، در افراد گوناگون تنوع بسیاری در اثر ناشی از یک NSAID خاص و در یک دوز خاص، وجود دارد. آسپیرین یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر COX است. از آن جا که COX-1 (تنها ایزوفرمی که در پلاکت رسیده، بیان می‌شود) در پلاکت‌ها که فاقد هسته‌اند نمی‌تواند از طریق بیوسنتز پروتئین جایگزین شود، سنتز $TXA_2$ به مدت طولانی مهار می‌شود.

آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده EP جهت درمان شکستگی استخوان و پوکی استخوان در حال ارزیابی هستند در حالی که آنتاگونیست‌های گیرنده TP از نظر کارآیی در درمان سندرم‌های قلبی ـ عروقی تحت تحقیق و بررسی هستند. مهار مستقیم بیوسنتز $PGE_2$ از طریق مهار انتخابی ایزوفرم القاءپذیر mPGES-1 جهت کشف پتانسیل‌های درمانی در درد، التهاب، بیماری‌های قلبی ـ عروقی و پیشگیری‌های دارویی از سرطان‌ها تحت بررسی قرار دارد.

اگرچه نسبت به انواع استنشاقی کورتیکواستروئیدها، مهارکننده 5-LOX (**زیلوتون**[3]) و آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده $CysLT_1$ جهت لکوترین‌ها (**زفیرلوکاست**[4]، **مونته‌لوکاست**[5]، و **پران‌لوکاست**[6]؛ فصل ۲۰ را ببینید) اثرات کمتری دارند، در موارد بالینی خفیف تا متوسط آسم مصرف می‌شوند. شواهد روزافزونی که از نقش لکوترین‌ها در بیماری‌های قلبی ـ عروقی، وجود دارد، پتانسیل کاربردهای درمانی این تعدیل کننده‌های لکوترینی را افزایش داده است. نتایج متناقضی نیز در پژوهش‌های حیوانی، بسته به مدل بیماری و اهداف مولکولی مورد نظر (5-LOX در مقابل FLAP)، گزارش شده است. مطالعات ژنتیک انسانی، وجود ارتباطاتی بین بیماری‌های قلبی ـ عروقی و پلی‌مرفیسم در آنزیم‌های بیوسنتز لکوترین، آنزیم‌های بیوسنتتیک، تداخل که بین 5-LOX و COX-2 را در بعضی از جمعیت‌ها را شرح داده است.

NSAIDها معمولاً در غلظت‌های که فعالیت COX را مهار می‌کنند، باعث مهار فعالیت لیپواکسیژناز نمی‌شوند. در حقیقت NSAIDها با جلوگیری از قرارگرفتن اسید آراشیدونیک مسیر COX می‌توانند سوبسترای بیشتری جهت متابولیزه‌شدن در مسیرهای لیپواکسیژناز فراهم کرده و منجر به افزایش تشکیل لکوترین‌های التهابی شوند. حتی در میان مسیرهای وابسته به COX مهار سنتز یک فرآورده ممکن است سنتز یک فرآورده دیگر توسط همان آنزیم را افزایش دهد. بنابراین پژوهشگران در حال ساخت داروهایی هستند که هم COX و هم لیپواکسیژناز را مهار کنند.

## ■ فارماکولوژی بالینی ایکوزانوئیدها

چندین راهکار در استفاده بالینی از ایکوزانوئیدها به کار گرفته شده است. نخست آنالوگ‌های طولانی اثر خوراکی یا تزریقی پایدار پروستاگلاندین‌های طبیعی ایجاد شدند (شکل ۵–۱۸). در قدم دوم مهارکننده‌های آنزیمی و آنتاگونیست‌های گیرنده جهت تداخل با سنتز یا اثرات ایکوزانوئیدها ایجاد شدند. پی‌بردن به این که COX-2 منبع عمده پروستانوئیدهای التهابی است، منجر به ایجاد مهارکننده‌های انتخابی COX-2 گردید. بنابراین اعمال وابسته به COX-1 دستگاه گوارش و کلیه حفظ شده و عوارض آن‌ها کاهش یافت. هر چند، آشکار است که کاهش قابل ملاحظه در بیوسنتز $PGI_2$ که به دنبال مهار COX-2 و بدون مهار

1- Annexins
2- Lipocortins
3- Zileuton
4- Zafirlukast
5- Montelukast
6- Pranlukast

Prostaglandin $F_{2\alpha}$
($PGF_{2\alpha}$)

Alprostadil
(prostaglandin $E_1$)

Carboprost tromethamine
(prostaglandin $F_{2\alpha}$ analog)

Misoprostol
(prostaglandin $E_1$ analog)

Epoprostenol
(prostacyclin, $PGI_2$)

Dinoprostone
(prostaglandin $E_2$, $PGE_2$)

Iloprost

Treprostinil sodium

**شکل ۵-۱۸.** ساختار شیمیایی برخی از پروستاگلاندین‌ها و آنالوگ‌های آنها که در حال حاضر، استفاده بالینی دارند.

همزمان $TXA_2$ ناشی از COX-1 پلاکتی، روی می‌دهد، محدودیت‌های حفاظتی بر مدیاتورهای اندوژن اختلالات عملکردی قلبی ـ عروقی را برمی‌دارد و منجر به افزایش حوادث قلبی ـ عروقی در بیمارانی می‌شود که مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 مصرف می‌نمایند. قدم آخر تغییر در رژیم غذایی (جهت تغییر در اسیدهای چرب غیر اشباع پیش‌ساز در فسفولیپیدهای غشاء سلولی و در نتیجه تغییر در سنتز ایکوزانوئیدها) است که به‌طور گسترده به‌صورت محصولات بدون نسخه و در رژیم‌هایی که بر افزایش مصرف ماهی‌های آب سرد تأکید می‌کنند اجرا می‌شود.

## دستگاه تولیدمثلی مؤنث

مطالعات انجام شده بر موش‌های جهش‌یافته، نقش پروستاگلاندین‌ها در تولیدمثل و زایمان را تأیید کرده‌اند. به نظر می‌رسد $PGF_2\alpha$ حاصل از COX-1 در تجزیه جسم زرد مهم باشد که این مطلب با تأخیر زایمان در موش‌های فاقد COX-1، مطابقت دارد. تعامل پیچیده $PGF_2\alpha$ و اکسی‌توسین برای شروع زایمان حیاتی است. موش‌های فاقد گیرنده $EP_2$، در مرحله قبل از کاشت بلاستوسیت دچار نقص هستند این نقص زمینه‌ساز برخی از مشکلات بچه‌زایی مشاهده شده در موش‌های جهش یافته از نظر COX-2 است.

### A. سقط

$PGE_2$ و $PGF_2\alpha$ اعمال اکسی‌توسیک قدرتمندی دارند. توانایی پروستاگلاندین‌های E و F و آنالوگ‌های آن‌ها در ایجاد انقباضات رحمی و ختم حاملگی در هر مرحله از آن، در بالین به کار گرفته شده است. مطالعات بسیاری در سراسر جهان، ثابت کرده‌اند که تجویز پروستاگلاندین در ختم حاملگی مؤثر است. این داروها جهت سقط در سه ماهه دوم و سوم و نیز آماده‌کردن و نرم نمودن رحم قبل از سقط به کار می‌روند. به نظر می‌رسد این پروستاگلاندین‌ها با افزایش محتوای پروتئوگلیکان و تغییر خواص بیوفیزیکی کلاژن، گردن رحم را نرم کنند.

**دینوپروستون**[1] یک فرآورده صناعی $PGE_2$ است که به عنوان یک ماده اکسی‌توکسیک از راه واژن تجویز می‌شود. این دارو در ایالات متحده آمریکا جهت القای سقط در سه ماهه دوم بارداری، سقط فراموش شده، مول هیداتیدیفرم خوش‌خیم، نرم‌کردن گردن رحم برای القای زایمان در انتهای حاملگی یا نزدیک به آن تأیید شده است (ادامه را ببینید).

دینوپروستون در طول حاملگی انقباض رحم را افزایش می‌دهد. با پیشرفت حاملگی، رحم پاسخ انقباضی خود را افزایش داده و اثر انقباض اکسی‌توسین نیز تقویت می‌شود. همچنین دینوپروستون مستقیماً بر کلاژناز گردن رحم اثر گذاشته و گردن را نرم می‌کند. مقدار تجویز شده از راه واژن، وارد گردش خون مادر می‌شود، مقدار کمی نیز از راه گردن رحم و دستگاه لنفاوی مستقیماً جذب رحم می‌شود. دینوپروستون در بافت‌های موضعی و نیز با اولین عبور از ریه‌ها متابولیزه (۹۵٪) می‌شود. متابولیت‌های حاصل عمدتاً از راه ادرار دفع می‌شوند. نیمه عمر پلاسمایی آن ۵-۲/۵ دقیقه است.

مقدار توصیه شده دینوپروستون، جهت القای سقط، ۲۰ میلی‌گرم به صورت شیاف واژینال است که بسته به پاسخ رحم هر ۳ تا ۵ ساعت تکرار می‌گردد. زمان متوسط برای سقط، ۱۷ ساعت است اما در بیشتر از ۲۵٪ موارد، سقط ناقص بوده و نیاز به مداخلات دیگر دارد.

آنتی‌پروژستین‌ها (مانند **میفه‌پریستون**[2]) با یک آنالوگ صناعی PGE1 خوراکی (مانند **میزوپروستول**[3]) ترکیب شده و جهت القاء سقط زودرس به کار می‌روند. این رژیم دارویی در ایالات متحده و اروپا در دسترس است (فصل ۴۰ را ببینید). استفاده آسان و تأثیر این ترکیب، مخالفت‌های قابل ملاحظه‌ای در بعضی نواحی برانگیخته است. سمیت عمده این دارو درد کرامپی و اسهال است. تجویز از راه خوراکی و واژینال تأثیر یکسانی دارد اما راه واژینال با افزایش بروز سپسیس همراه است بنابراین در حال حاضر راه خوراکی توصیه می‌شود.

یک آنالوگ از $PGF_{2\alpha}$ در مامایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو به نام **کربوپروست ترومتامین**[4] (۱۵- متیل - $PGF_{2\alpha}$، گروه ۱۵- متیل مدت عمل آن را افزایش می‌دهد) جهت القای سقط در سه ماهه دوم و کنترل خونریزی پس از زایمانی که به روش‌های کنترل مرسوم پاسخ نمی‌دهد مورد استفاده قرار می‌گیرد. درصد موفقیت این دارو حدوداً ۸۰٪ است. مقدار تجویزی این دارو، ۲۵۰mcg به صورت تزریق داخل عضلانی است و در صورت نیاز تکرار می‌گردد. استفراغ و اسهال به طور شایع اتفاق می‌افتد که احتمالاً به دلیل تحریک عضلات صاف گوارشی است. در برخی از بیماران انقباضی برونکیال نیز ممکن است روی دهد. افزایش گذرا در دمای بدن در حدود یک هشتم بیماران مشاهده می‌شود.

### B. تسهیل زایمان

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ و آنالوگ‌های آنها به طور مؤثری زایمان را آغاز و تحریک می‌کنند اما قدرت $PGF_{2\alpha}$ یک دهم $PGE_2$ است. به نظر می‌رسد با تجویز داخل وریدی، $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ از نظر کارآیی تفاوتی نداشته باشند با این وجود، رایج‌ترین کاربرد، مصرف موضعی آنالوگ‌های $PGE_2$ (دینوپروستون) جهت پیشبرد زایمان از طریق نرم‌کردن گردن رحم، کاربرد بیشتری داشته باشد. این عوامل و اکسی‌توسین از نظر میزان موفقیت مشابه بوده و از نظر فاصله آغاز تا پایان زایمان نیز قابل مقایسه‌اند. عوارض جانبی پروستاگلاندین‌ها، حد متوسط است اما بروز تهوع، استفراغ و اسهال با مصرف پروستاگلاندین‌ها اندکی بیشتر از اکسی‌توسین

1- Dinoprostone
2- Mifepristone
3- Misoprostol
4- Carboprost tromethamine

است. $PGF_{2\alpha}$، عوارض گوارشی بیشتری نسبت به $PGE_2$ دارد. این دو ماده در مقادیر پیشنهادی فاقد عوارض قلبی - عروقی برای مادر هستند. در حقیقت $PGE_2$ باید با سرعتی در حدود ۲۰ برابر آن چه جهت القای زایمان به کار می‌رود، انفوزیون شود تا فشارخون را کاهش داده و بر ضربان قلب بیفزاید. $PGF_{2\alpha}$ یک تنگ‌کننده برونشی است و در زنان مبتلا به آسم باید با احتیاط مصرف شود. با این وجود، حملات آسم یا تنگی برونش‌ها هیچ یک در جریان القای زایمان مشاهده نشده‌اند. گرچه $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ هر دو از سد جنینی - جفتی عبور می‌کنند اما اثر سمی بر روی جنین شایع نیست.

جهت القای زایمان، دینوپروستون به صورت ژل ($۰/۵mg\ PGE_2$) یا یک فرآورده با رهاسازی کنترل شده ($۱۰mg\ PGE_2$) که در داخل بدن $PGE_2$ را با سرعتی در حدود ۰/۳mg/h طی ۱۲ ساعت آزاد می‌کند، مورد استفاده قرار می‌گیرد مزیت فرآورده با رهاسازی کنترل شده بروز پایین‌تر عوارض جانبی گوارشی است (کمتر از یک درصد در مقابل ۵/۷٪).

اثر تجویز خوراکی $PGE_2$ در القای زایمان (۰/۵–۱/۵mg/h) با اکسی‌توسین داخل وریدی و دموکسیتوسین[1] خوراکی (مشتقی از اکسی‌توسین) مقایسه شده است. $PGE_2$ خوراکی از دموکسیتوسین کاراتر بوده و در اکثر مطالعات کارآیی آن با اکسی‌توسین داخل وریدی برابر بوده است. عوارض گوارشی $PGF_{2\alpha}$ خوراکی بیش از حدی است که از این راه مفید واقع شود.

از نظر تئوری، $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ باید در القای زایمان در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی - اکلامپسی یا بیماری‌های قلبی و کلیوی از اکسی‌توسین کاراتر باشند زیرا برخلاف اکسی‌توسین، اثر ضد ادراری ندارند. به‌علاوه $PGE_2$ اثرات ناتریورتیک نیز دارد. با این وجود، مزیت‌های بالینی این آثار، اثبات نشده است. به نظر می‌رسد در موارد مرگ جنینی داخل رحمی، پروستاگلاندین‌ها به تنهایی یا به‌همراه اکسی‌توسین به‌طور مؤثری سبب زایمان شوند.

### C. درد قاعدگی (دیس‌منوره)

درد قاعدگی (dysmenorrhea) اولیه را می‌توان به سنتز $PGE_2$ و $PGF_{2\alpha}$ توسط اندومتر در طول قاعدگی، و نیز انقباضات رحمی که منجر به درد ایسکمیک می‌شوند، نسبت داد. NSAIDها در مهار تشکیل این پروستاگلاندین‌ها (فصل ۳۶ را ببینید) موفق بوده و بنابراین در ۸۵–۷۵٪ موارد درد قاعدگی را بهبود می‌بخشند. برخی از این دارو بدون نسخه در دسترسند. آسپیرین نیز در درد قاعدگی مؤثر است اما از آنجا که قدرت کمی داشته و به سرعت هیدرولیز می‌گردد، تجویز آن در مقادیر زیاد و دفعات فراوان مورد نیاز است. به علاوه، استیلاسیون COX پلاکتی که سبب مهار برگشت‌ناپذیر سنتز $TXA_2$ در پلاکت می‌گردد، ممکن است مقدار خونریزی قاعدگی را افزایش دهد.

## دستگاه تولیدمثلی مذکر

تجویز **آلپروستادیل**[2] ($PGE_1$) به صورت تزریق به داخل اجسام غاری یا شیاف‌های پیشابراهی خط دوم درمان اختلال عملکرد نعوظی است. محصولات شیاف جهت شروع درمان به میزان ۱۲۵mcg یا ۲۵۰mcg تا حداکثر ۱۰۰۰mcg توصیه می‌شود. مقدار تجویزی آن ۲۵mcg–۲/۵ است. درد آلت تناسلی یک عارضه جانبی شایع است که ممکن است به اثرات دردزایی مشتقات PGE ارتباط داشته باشد، با این وجود، تنها تعداد کمی از بیماران به علت درد، درمان را قطع می‌کند. نعوظ طولانی مدت و پریاپیسم عوارض جانبی هستند که در کمتر از ۴٪ از بیماران رخ داده و با رساندن دوزدارو به حداقل مقدار مؤثر آن، به حداقل می‌رسند. تزریق آلپروستادیل ممکن است به صورت درمان تک دارویی یا همراه با پاپاورین[3] یا فنتول‌آمین[4] به کار رود.

## دستگاه کلیوی

یکی از اشکال سندرم بارتر[5]، با افزایش بیوسنتز پروستاگلاندین‌ها همراه است. این سندرم، یک بیماری نادر بوده که با فشارخون پایین تا طبیعی، کاهش حساسیت به آنژیوتانسین، افزایش رنین خون و هیپرآلدوسترونیسم و از دست‌دادن شدید $K^+$ مشخص می‌شود. در ادرار افراد مبتلا نیز افزایش دفع پروستاگلاندین‌ها به خصوص متابولیت‌های PGE مشاهده می‌شود. به دنبال تجویز طولانی مدت مهارکننده‌های COX، ایجاد حساسیت به آنژیوتانسین، سطح رنین پلاسمایی و غلظت آلدوسترون در پلاسما به حالت طبیعی باز می‌گردد. گرچه $K^+$ پلاسما بالا می‌رود اما باز هم در سطحی پایین‌تر از سطح طبیعی قرار گرفته و دفع ادراری $K^+$ نیز ادامه می‌یابد. هنوز مشخص نشده است که افزایش بیوسنتز پروستاگلاندین به علت سندرم بارتر است یا انعکاسی است از یک نقص فیزیولوژیک پایه‌ای‌تر.

## دستگاه قلبی ـ عروقی

### A. فشارخون بالای ریوی

$PGI_2$ مقاومت عروق محیطی، ریوی و کرونری را پایین می‌آورد. این ماده جهت درمان افزایش فشارخون ریوی اولیه و نیز ثانویه

1- Demoxytocin
2- alprostadil
3- Papaverine
4- Phentolamine
5- Bartter's syndrome

(که گاهی به دنبال عمل جراحی دریچه میترال رخ می‌دهد) به کار گرفته شده است. به علاوه، پروستاسیکلین در درمان فشارخون بالای پورتی ـ ریوی (که ثانویه به بیماری کبدی رخ می‌دهد) نیز موفق بوده است. اولین فرآورده تجاری $PGI_2$ (**اپوپروستنول**[1]) جهت درمان افزایش فشارخون ریوی اولیه تأیید شده است. این دارو در افراد مبتلا علائم را بهبود بخشیده، بقا را طولانی کرده و نیاز به پیوند ریه یا ریه و قلب را به تأخیر انداخته یا مرتفع سازد. عوارض جانبی آن عبارتند از گرگرفتگی، سردرد، کاهش فشارخون، حالت تهوع و اسهال. نیمه عمر بسیار کوتاه پلاسمایی اپوپروستنول (۵-۳ دقیقه) که انفوزیون مداوم داخل وریدی آن طی درمان طولانی را ضروری می‌سازد، از مهم‌ترین محدودیت‌های این دارو می‌باشد. انفوزیون وریدی اپوپروستنول به صورت وابسته به دوز و به صورت تدریجی افزایش می‌یابد البته مبنای این تنظیم میزان عودت، مقاومت و یا تشدید علائم است. بسیاری از آنالوگ‌های پروستاسایکلین با نیمه عمرهای طولانی‌تر تولید شده و در بالین به کار گرفته شده‌اند. **ایلوپروست**[2] (دارای نیمه عمر حدود ۳۰ دقیقه)، معمولاً، ۶ تا ۹ بار در روز استنشاق می‌شود، هر چند تجویز داخل وریدی آن البته در خارج ایالات متحدهِ نیز انجام می‌شود. **ترپروستینیل**[3] (نیمه عمر حدود ۴ ساعت)، نیز می‌تواند از طریق زیرپوستی یا داخل وریدی و استنشاقی، انفوزیون شود. سایر داروهایی که در پرفشاری خون ریوی مصرف می‌شوند در فصل ۱۷ بحث شده‌اند.

### B. بیماری عروق محیطی

مطالعات متعددی استفاده از ترکیبات $PGE_1$ و $PGI_2$ در پدیده رینود و بیماری شریانی محیطی را مورد بررسی قرار داده‌اند. این مطالعات اغلب کوچک و بدون گروه کنترل بوده‌اند و نهایتاً این درمان‌ها، اثرات درمانی مفیدی را در بیماری‌های مذکور نشان نداده‌اند.

### C. مجرای شریانی باز

بازماندن مجرای شریانی جنینی به تولید $PGE_2$ (که بر گیرنده $EP_4$ عمل می‌کند) توسط COX-2 بستگی دارد. هنگام تولد کاهش سطح $PGE_2$ (که نتیجه افزایش متابولیسم $PGE_2$ است) به مجرای شریانی اجازه بسته‌شدن می‌دهد. در انواع خاصی از بیماری قلبی مادرزادی (مانند جابه‌جایی شرائین بزرگ، انسداد ریوی، تنگی شریان ریوی) باز نگهداشتن مجرای شریانی نوزاد، قبل از جراحی اصلاحی اهمیت دارد. این امر توسط $PGE_1$ (آلپروستادیل) انجام می‌شود. $PGE_1$ نیز مانند $PGE_2$ یک متسع‌کننده عروقی و مهارکننده تجمع پلاکتی بوده و عضلات صاف رحم و روده را نیز منقبض می‌نماید. عوارض جانبی آن عبارتند از: آپنه، برادی‌کاردی، افت فشارخون و افزایش شدید درجه حرارت بدن به دلیل کلیرانس ریوی سریع (نیمهٔ عمر آن در افراد بالغ حدود ۱۰-۵ دقیقه می‌باشد). این دارو باید پیوسته انفوزیون شود. سرعت انفوزیون در ابتدا، ۰/۰۵-۰/۱mcg/kg/min است که می‌تواند تا ۰/۴mcg/kg/min افزایش یابد. درمان طولانی مدت با شکنندگی مجرا و پارگی آن همراه است.

در صورت تأخیر در بسته‌شدن مجرای شریانی، مهارکننده‌های COX به کار می‌روند تا سنتز $PGE_2$ را مهار کرده و مجرا را ببندند. نوزادان نارس که به علت بسته‌شدن مجرا دچار زجر تنفسی می‌شوند را می‌توان با درصد موفقیت بالایی با اندومتاسین درمان نمود. این درمان اغلب نیاز به بستن مجرا با عمل جراحی را مرتفع می‌سازد.

## خون

همانگونه که در بالا بیان شد، ایکوزانوئیدها، در ترومبوزیس نقش دارند چرا که $TXA_2$ باعث تحریک تجمع پلاکتی می‌شود ولی $PGI_2$ و احتمالاً $PGE_2$ و $PGD_2$ آنتاگونیست‌های پلاکتی می‌باشند. تجویز طولانی‌مدت دوزهای کم آسپرین (۸۱ میلی‌گرم روزانه)، به طور انتخابی و غیرقابل برگشت COX-1 پلاکتی را مهار می‌کند. بدون آنکه بر فعالیت سیستمیک COX-1 و COX-2 اثر بگذارد (فصل ۳۴ را ببینید). $TXA_2$ علاوه بر فعال‌کردن پلاکت‌ها، پاسخ به دیگر آگونیست‌های پلاکتی را نیز تقویت می‌کند. بنابراین مهار سنتز آن تجمع پلاکتی ثانویه به آدنوزین دی‌فسفات، غلظت‌های پایین ترومبین و کلاژن و نیز اپی‌نفرین را مهار می‌کند. از آنجایی که NSAIDهای غیراختصاصی (نظیر ایبوپروفن)، در محدوده دوزهای معمول دارای اثرات برگشت‌پذیری می‌باشند، چنین اثراتی ایجاد نمی‌کنند. اگر چه که ناپروکسن (به دلیل تفاوت در نیمه عمر) می‌تواند فواید ضدپلاکتی در برخی افراد داشته باشد. آشکار است که مهارکننده‌های COX-2 انتخابی، بیوسنتز $TXA_2$ پلاکتی را تغییر نمی‌دهند و در نتیجه مهارکننده پلاکتی نمی‌باشند. از سوی دیگر طی مصرف مهارکننده‌های COX-2 انتخابی تولید $PGI_2$ در اثر COX-2 را کاهش می‌دهند و در واقع یک عامل مقابله‌کننده با اثرات قلبی $TXA_2$ و سایر آگونیست‌های پلاکتی را

1- Epoprostenol
2- Iloprost
3- Treprostinil

حذف می‌کنند. بسیار محتمل است که کاهش انتخابی تولید $PGI_2$ در بیمارانی که تحت درمان با مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 قرار دارند، باعث بروز حوادث ترومبوتیک به ویژه حوادث کرونری در افرادی که تحت درمان با کوکسیب و دیکلوفناک هستند، گردد. دوزهای بالای ایبوپروفن ممکن است خطرات مشابه را ایجاد نموده در حالی که دوزهای بالای ناپروکسن خطر بروز حوادث ترومبوتیک را افزایش نمی‌دهند. تمام NSAIDs خطر حوادث و نارسایی قلبی را افزایش می‌دهند.

بررسی‌ها نشان داده‌اند که مقادیر کم آسپیرین بروز ثانویه حمله قلبی و سکته مغزی را ۲۵٪ کاهش می‌دهد. اما، خطر خونریزی گوارشی در افراد تحت درمان، نسبت به گروه دارونما، دو برابر است. آسپیرین در مقادیر کم، میزان بروز نخستین انفارکتوس میوکارد را نیز کاهش می‌دهد. با این وجود، در این مورد، سود حاصل در مقابل خطر خونریزی گوارشی به خوبی ارزیابی نشده است. اثرات آسپیرین بر عملکرد پلاکتی به طور مفصل در فصل ۳۴ مورد بحث قرار گرفته است.

## دستگاه تنفس

$PGE_2$ به فرم آئروسل یک گشادکننده برونشی قدرتمند است. متأسفانه، این ترکیب سرفه را نیز تشدید می‌کند و تهیه آنالوگی که تنها خواص گشادکنندگی برونش داشته باشد، دشوار است.

$PGF_2\alpha$ و $TXA_2$ هر دو تنگ‌کننده‌های عروقی قدرتمندی هستند و زمانی تصور می‌شد واسطه اصلی در آسم باشند. برخی از پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های $PGD_2$ سنتاز، هم گیرنده‌های DP، و هم گیرنده TP در انسان با آسم ارتباط دارند آنتاگونیست‌های DP به ویژه آنهایی که اثرات مستقیم بر $DP_2$ دارند به عنوان درمان بالقوه در بیماری‌های آلرژیک نظیر آسم مؤثر می‌باشند. با این وجود، احتمالاً سیستئینیل لکوترین‌ها ($LTC_4$، $LTE_4$ و $LTD_4$) در جریان تنگی راههای هوایی ناشی از آسم غالبند. همان گونه که در فصل ۲۰ شرح داده شده است، مهارکننده‌های گیرنده لکوترین (مانند **زافیرلوکاست**، **مونتلوکاست**) در آسم مؤثرند. یک مهارکننده لیپواکسیژناز به نام **زیلوتون** نیز در آسم به کار گرفته شده است اما مهارکننده‌های گیرنده از محبوبیت بیشتری برخوردارند. این که آیا لکوترین‌ها مسئول بخشی از سندرم زجر تنفسی حاد هستند، یا خیر، هنوز ناشناخته مانده است.

کورتیکواستروئیدها و کرومولین نیز در آسم مفیدند. کورتیکواستروئیدها، سنتز ایکوزانوئیدها را مهار کرده و بنابراین مقدار واسطه ایکوزانوئیدی آماده رهاسازی را محدود می‌نمایند. به نظر می‌رسد کرومولین رهاسازی ایکوزانوئیدها و واسطه‌های دیگری چون هیستامین و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی از ماست‌سل‌ها را مهار کند.

## دستگاه گوارش

واژه "محافظت سلولی" بیانگر اثر محافظتی بارز پروستاگلاندین‌های E در برابر زخم‌های پپتیک در حیوانات می‌باشد. پروستاگلاندین E در این دوز، ترشح اسید را کاهش نمی‌دهند. به دنبال ابداع این واژه، تحقیقات آزمایشگاهی و بالینی متعددی نشان داده‌اند که ترکیبات PGE و آنالوگ‌های آن در برابر زخم پپتیک ناشی از استروئیدها یا NSAIDها نقش محافظتی دارند. **میزوپروستول** یک آنالوگ صناعی $PGE_1$ است که به صورت خوراکی مصرف می‌شود. مورد مصرف این دارو که توسط FDA تأیید شده است، پیشگیری از زخم‌های پپتیک ناشی از NSAIDهاست. این دارو به میزان ۲۰۰mcg، چهار بار در روز و همراه با غذا تجویز می‌شود. میزوپروستول و دیگر آنالوگ‌های PGE (مانند انپروستیل[1]) در مقادیر پایین اثری محافظتی داشته و در مقادیر بالا، ترشح اسید معدی را مهار می‌کنند. به دلیل بروز اثرات ایجاد سقط، میزوپروستول در دسته دارویی X در داروهای مورد مصرف در حاملگی قرار دارد. استفاده از میزوپروستول محدود است دلیل آن شاید عوارض جانبی آن شامل احساس ناراحتی در شکم و گاهی اسهال می‌باشد. در مبتلایان به بیماری کبدی که تحت درمان طولانی مدت با PGE بوده‌اند، درد استخوانی و هیپرتروفی استخوان وابسته به مقدار گزارش شده است.

مهارکننده‌های انتخابی COX-2 جهت حفظ COX-1 معدی (به گونه‌ای که محافظت سلولی طبیعی توسط $PGE_2$ و $PGI_2$ موضعی مختل نشود) ایجاد شده‌اند (فصل ۳۶ را ببینید). با این وجود، این مزیت تنها در صورت استفاده از مهارکننده‌های بسیار انتخابی مشاهده شده و ممکن است با افزایش سمیت قلبی - عروقی متوازن گردد.

## دستگاه ایمنی

سلول‌های دستگاه ایمنی در جریان یک واکنش ایمنی به طور گسترده به بیوسنتز ایکوزانوئید می‌پردازند. لنفوسیت‌های T و B منابع اصلی سنتز ایکوزانوئیدها نیستند، با وجود این ممکن است اسید آراشیدونیک را جهت سنتز ایکوزانوئیدها توسط مونوسیت - ماکروفاژها فراهم آورند. به علاوه، شواهدی مبنی بر تعامل سلول

1- Enprostil

به سلول به واسطه ایکوزانوئیدها در پلاکت‌ها، اریتروسیت‌ها، لکوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال وجود دارد.

$PGE_2$ و $PGI_2$ نیز مانند کورتیکواستروئیدها تکثیر لنفوسیت T را در خارج از بدن محدود می‌کنند. $PGE_2$ همچنین تمایز لنفوسیت‌های B و عملکرد سلول‌های مشتق از میلوئید عرضه کننده آنتی‌ژن را مهار کرده و پاسخ ایمنی را سرکوب می‌کند. تکثیر دودمانی سلول‌های T از طریق مهار اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۲ و کلاس II بیان آنتی‌ژن توسط ماکروفاژها یا دیگر سلول‌های ارائه‌کننده آنتی‌ژن، مهار می‌شود. لکوترین‌ها، $TXA_2$ و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی تکثیر دودمانی سلول‌های T را تحریک می‌کنند. این ترکیبات تشکیل اینترلوکین ۱ و اینترلوکین ۲ و نیز بیان گیرنده‌های اینترلوکین ۲ را تحریک می‌کنند. لکوترین‌ها آزادشدن اینترفرون $\gamma$ را نیز پیش برده و می‌توانند به عنوان تحریک‌کننده‌های اینترفرون $\gamma$ جایگزین اینترلوکین ۲ شوند. $PGD_2$، باعث القای کموتاکسی و مهاجرت لنفوسیت‌های Th2 می‌گردد. اثرات ایکوزانوئیدها در خارج از بدن با یافته‌های داخل بدن در حیواناتی که بافت پیوندی را به صورت حاد پس زده‌اند، همخوانی دارند.

### A. التهاب

آسپیرین، حدود ۱۰۰ سال است که در درمان تمام انواع التهاب مفاصل مورد استفاده قرار می‌گیرد اما مکانیسم عمل آن (مهار فعالیت COX) تا سال ۱۹۷۱ ناشناخته بود. به نظر می‌رسد COX-2 آنزیمی است که با سلول‌های دخیل در فرآیند التهابی بیشترین همراهی را دارد. اگرچه همان طور که در بالا ذکر شد، COX-1 همچنین به گونه‌ای واضح در بیوسنتز پروستاگلاندین طی التهاب نقش دارد. آسپرین[1]، دیگر داروی ضد التهابی که COX را مهار می‌کند، در فصل ۳۶ مورد بحث قرار گرفته است.

### B. آرتریت روماتوئید

در آرتریت روماتوئید، کمپلکس‌های ایمنی در مفاصل درگیر، رسوب کرده و یک پاسخ التهابی ایجاد می‌کنند که توسط ایکوزانوئیدها تقویت می‌گردد. لنفوسیت‌ها و ماکروفاژها در سینوویوم تجمع می‌یابند در حالی که لکوسیت‌ها عمدتاً در مایع سینوویال متمرکز می‌شوند. لکوترین‌ها، ایکوزانوئیدهای عمده‌ای هستند که توسط لکوسیت‌ها تولید می‌شوند. لکوترین‌ها تکثیر سلول‌های T را تسهیل کرده و به عنوان جاذب شیمیایی عمل می‌کنند. ماکروفاژهای انسان $PGE_2$ و $TXA_2$ (که محصولات COX می‌باشند) و نیز مقادیر زیادی لکوترین می‌سازند.

### گلوکوم

**لاتانوپروست**[2]، که یک مشتق پایدار و طولانی اثر $PGF_{2}\alpha$ است اولین پروستانوئیدی بود که جهت درمان گلوکوم به کار گرفته شد. موفقیت لاتانوپروست سبب ایجاد پروستانوئیدهای مشابهی با اثر افت فشار چشم شد و در حال حاضر **بیماتوپروست**[3]، **تراووپروست**[4] و **اونوپروستون**[5] در دسترسند. این داروها در سطح گیرنده FP عمل می‌کنند و به صورت ریختن قطره به داخل ساک ملتحمه یک یا دو بار در روز تجویز می‌گردند. عوارض جانبی آنها عبارتند از: پیگمانتاسیون قهوه‌ای برگشت‌ناپذیر عنبیه و مژه‌ها، خشک‌شدن چشم‌ها و التهاب ملتحمه.

## تغییر متابولیسم آراشیدونیک اسید به وسیله رژیم غذایی

از آنجایی که آراشیدونیک اسید از لینولئیک و $\alpha$ ـ لینولنیک اسیدهای رژیم غذایی (که اسیدهای چرب ضروری هستند) مشتق می‌شود، اثر تغییر رژیم غذایی بر متابولیسم آراشیدونیک اسید به طور گسترده مطالعه شده است. دو راهکار مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اولین راهکار، اضافه‌کردن روغن ذرت، کافشه[6] و آفتابگردان (که حاوی لینولئیک اسید (C18:2) هستند) به رژیم غذایی است. راهکار دوم اضافه‌کردن روغن‌های حاوی ایکوزاپنتاانوئیک (C20:5) و دوکوزا هگزانوئیک (C22:6) اسیدها به رژیم غذایی می‌باشد. هر دو رژیم غذایی با قراردادن اسیدهای چرب رژیم غذایی به جای آراشیدونیک اسید، ترکیب فسفولیپیدهای غشأ پلاسمایی را تغییر می‌دهند. نشان داده شده است که رژیم‌های غذایی غنی از روغن ماهی شاخص‌های ex vivo فعالیت پلاکتی و لوکوسیتی، فشارخون و تری‌گلیسریدها را به رابطه دوز ـ پاسخ متفاوت، تحت تأثیر قرار داده‌اند. داده‌های اپیدمیولوژیک بسیاری از ارتباط رژیم‌های غذایی غنی از روغن‌های ماهی و کاهش بروز انفارکتوس‌های قلبی و مرگ ناگهانی وجود دارد حال آنکه چنین ارتباطی در مورد سکته‌های مغزی، واضح نمی‌باشد. البته این اطلاعات اپیدمیولوژیک ممکن است مخدوش باشند چرا که چنین رژیم‌های غذایی دارای میزان پایین‌تری از چربی‌های اشباع شده نیز می‌باشند و احتمالاً سایر عناصری که جهت یک سبک زندگی سالم لازم است نیز در این رژیم‌ها غذایی وجود دارد. یک بررسی به ارزیابی اثرات مفید رژیم

1- Aspirin
2- Latanoprost
3- Bimatoprost
4- Travoprost
5- Unoprostone
6- Safflower

اسید چرب امگا -۳ در اختلالات قلبی عروقی پرداخته است. برخی از کارآزمایی‌های بالینی آینده‌نگر تداخل این نوع رژیم‌را خطر بروز بیماری‌های قلبی و عروقی اشاره کرده است. روغن‌های ماهی در مطالعات آزمایشگاهی انجام شده، دارای اثر محافظتی علیه آریتمی‌های ایجاد شده، تجمع پلاکت‌ها، اسپاسم وازوموتور و دیس لیپیدمی، بوده‌اند.



# PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS ARE LISTED IN CHAPTER 36. | |
| Alprostadil | |
| Penile injection, mini-suppository | Caverject, Edex, Muse |
| Parenteral | Generic, Prostin VR Pediatric |
| Bimatoprost | Lumigan, Latisse |
| Carboprost tromethamine | Hemabate |
| Dinoprostone [prostaglandin $E_2$] | Prostin E2, Prepidil, Cervidil |
| Epoprostenol [prostacyclin] | Generic, Flolan, Veletri |
| Iloprost | Ventavis |
| Latanoprost | Generic, Xalatan |
| Misoprostol | Generic, Cytotec |
| Montelukast | Generic, Singulair |
| Travoprost | Generic, Travatan, Travatan-Z |
| Treprostinil | Remodulin, Tyvaso |
| Zafirlukast | Generic, Accolate |
| Zileuton | Zyflo, Zyflo CR |

فصل

# ۱۹ اکسید نیتریک

اکسید نیتریک (NO) یک مولکول پیام‌رسان گازی است که به راحتی در عرض غشاهای سلولی منتشر شده و طیف گسترده‌ای از فرآیندهای فیزیولوژیک و پاتوفیزیولوژیک را تنظیم می‌کند، از جمله اعمال قلبی ـ عروقی، التهابی، عصبی. اکسید نیتریک نباید با اکسید نیترو ($N_2O$) که یک گاز بی‌حس‌کننده است، و همچنین با دی‌اکسید نیتروژن ($NO_2$) که یک گاز سمی محرک ریوی است، اشتباه گرفته شود.

## ■ کشف اکسید نیتریک درون‌زاد

با توجه به اینکه NO یک نوع آلوده‌کننده محیطی می‌باشد لذا کشف اینکه NO توسط سلول ساخته شده و به عنوان یک مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی عمل می‌کند، غیرمنتظره بود. اولین شواهدی که بر تولید NO در سلول‌ها دلالت داشت، مربوط به مطالعاتی است که بر روی ماکروفاژهای کشت داده شده، انجام گردید و نشان داد که مدیاتورهای التهابی از جمله اندوتوکسین باکتریال، باعث رهاسازی نیترات و نیتریت می‌شود، مولکول‌هایی که می‌توانند به NO تجزیه شوند. به گونه‌ای مشابه، تجویز اندوتوکسین در مدل‌های حیوانی باعث افزایش سطوح ادراری نیتریت و نیترات شده است.

دومین دسته، مطالعاتی بودند که بر روی تنظیم عروقی انجام می‌شدند. بسیاری از مولکول‌ها، از جمله استیل‌کولین شناخته شده بودند که در شل‌کردن عروق خونی دخیل بودند. این اثرات زمانی بررسی می‌شد که عروقی جهت آزمایشات مهیا شده بودند، دارای لایه سلول‌های اندوتلیالی بودند که عضلات صاف زیرین را مفروش کرده بود (شکل ۵–۷). مطالعات بعدی نشان داد که سلول‌های اندوتلیال در پاسخ به این داروهای متسع کننده عروقی، **فاکتور شل‌کننده مشتق از اندوتلیوم**[1] محلول، آزاد می‌کنند. EDRF با اثر بر عضلات عروقی باعث شل‌شدن این عضلات می‌گردد. چنین یافته‌ای تلاش‌ها را بیش از پیش بر شناسایی هویت EDRF، معطوف نمود.

در همان زمان بررسی‌ها مشخص کرد که تجویز اگزوژن NO یا نیترات‌های ارگانیک که به NO متابولیزه می‌شوند، باعث ایجاد اثرات متفاوتی از جمله مهار تجمع پلاکتی و شل‌شدن عروق، شده است. این اثرات بسیار حائز اهمیت می‌باشد، چرا که در پاسخ فیزیولوژیک بسیار اختصاصی دخالت داشته تا پاسخی سیتوتوکسیک و عمومی‌تر. مقایسه خواص بیوشیمیایی و فارماکولوژیکی EDRF و NO منجر به این نتیجه شده است که مهم‌ترین ترکیب EDRF و دارای فعالیت بیولوژیک NO می‌باشد. این یافته‌ها روشن ساخت که NO تجویزی اگزوژن و ترکیبات رهاکننده NO (نیترات‌ها، نیتریت‌ها، نیتروپروساید؛ فصول ۱۱ و ۱۲ را ببینید) اثرات خود را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی فیزیولوژیکی که مورد هدف NO اندوژن نیز می‌باشد، نشان می‌دهند.

## ■ سنتز، مکانیسم‌های پیام‌رسانی و غیرفعال‌شدن اکسید نیتریک

### سنتز

NO، که به صورت $NO^{\cdot}$ (نمایانگر یک الکترون جفت نشده در ساختار شیمیایی آن است) یا به سادگی NO نوشته می‌شود، یک مولکول پیام‌رسانی بسیار فعال است توسط یک یا چند ایزوآنزیم از ۳ ایزوآنزیم NO سنتاز موجود (NOS EC 1-14-13-49) که

1- Endothelial-derived relaxing factor- EDRF

جدول ۱-۱۹ خواص ۳ ایزوفرم موجود از اکسید نیتریک سنتاز (NOS)

| ویژگی | نام ایزوفرم‌ها | | |
|---|---|---|---|
| | NOS-1 | NOS-2 | NOS-3 |
| سایر نام‌ها | nNOS (NOS نورونی) | iNOS (NOS القاپذیر) | eNOS (NOS اندوتلیومی) |
| بافت | نورون‌ها و عضله اسکلتی | ماکروفاژها، سلول‌های عضله صاف | سلول‌های اندوتلیومی، نورون‌ها |
| بیان | ذاتی | القای نسخه‌برداری | ذاتی |
| تنظیم کلسیم | بله | خیر | بله |

ارتباط نزدیکی به هم دارند سنتز می‌شود. هر یک از ایزوآنزیم‌های مذکور توسط یک ژن جداگانه کد شده و نام نخستین سلولی که از آن جدا شده است را گرفته‌اند (جدول ۱-۱۹). این آنزیم‌ها که شامل NOS نورونی (nNOS یا NOS-1) NOS ماکروفاژی یا القاءپذیر (iNOS یا NOS-2) و NOS اندوتلیومی (eNOS یا NOS-3) می‌باشند، علی‌رغم نامشان، در انواع متعددی از سلول‌ها بیان شده و توزیع آن‌ها اغلب هم‌پوشانی دارد.

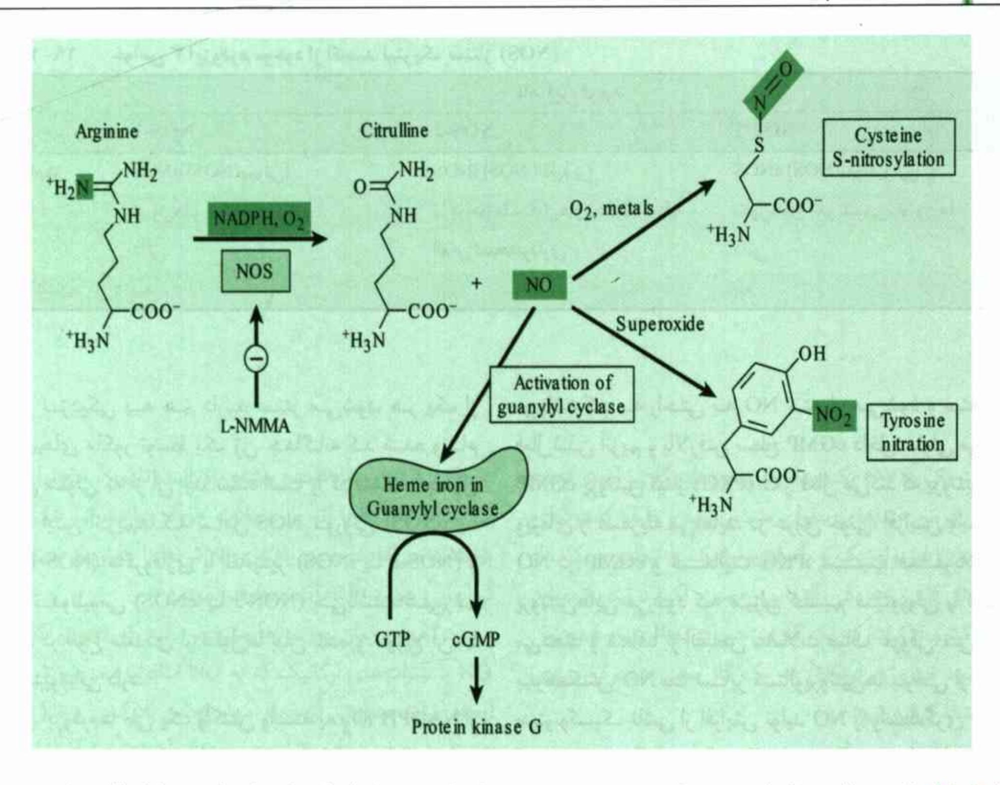
این ایزوفرم‌ها طی یک واکنش وابسته به $O_2$، NADPH از اسید آمینه L- آرژنین، NO آزاد می‌کنند (شکل ۱-۱۹). در این واکنش آنزیمی، کوفاکتورهای متصل شونده به آنزیم از جمله هم، تتراهیدروبیوپترن و فلاوین آدنین دی‌نوکلئوتید (FAD) نیز درگیرند. در مورد nNOS و eNOS، NO سنتاز توسط عوامل و فرآیندهایی برانگیخته می‌شود که غلظت کلسیم سیتوزول را افزایش می‌دهند. کلسیم سیتوزولی، کمپلکس‌هایی را با کالمودولین، عمده‌ترین پروتئین اتصالی به کلسیم، تشکیل می‌دهد که سپس به eNOS و nNOS متصل و آنها را فعال می‌کنند. از سوی دیگر iNOS توسط کلسیم تنظیم نمی‌شود ولی به گونه‌ای ذاتی فعال است. در ماکروفاژها و چندین سلول دیگر، واسطه‌های التهابی، نسخه‌برداری از ژن iNOS را فعال می‌کنند که به تجمع iNOS و افزایش تولید NO منجر می‌شود.

## مکانیسم‌های پیام‌رسانی

NO، اثرات خود را با تغییر کووالانسی پروتئین‌ها اعمال می‌کند. NO، ۳ مولکول هدف عمده دارد (شکل ۱-۱۹):

۱. متالوپروتئین‌ها ــ NO با فلزات به خصوص آهن موجود در هم برهمکنش می‌کند. مقصد اصلی NO اتصال به گوانیلیل سیکلاز محلول (sGC)، یک مولکول حاوی هم می‌باشد، آنزیمی که از گوانوزین تری‌فسفات (GTP)، گوانوزین مونوفسفات (cGMP) حلقوی تولید می‌کند. SGC دارای هم می‌باشد که به راحتی به NO متصل می‌شود و منجر به فعال‌شدن آنزیم و بالارفتن سطح cGMP داخل سلولی می‌شود. cGMP پروتئین کیناز G (PKG) را فعال می‌کند که پروتئین‌های ویژه‌ای را فسفریله می‌نماید. در عروق خونی، افزایش وابسته به NO در cGMP و فعالیت PKG، سبب فسفریلاسیون پروتئین‌هایی می‌شود که میزان کلسیم سیتوزولی را کاهش می‌دهند و متعاقباً از انقباض عضلات صاف عروقی می‌کاهند. برهمکنش NO با سایر متالوپروتئین‌ها برخی از اثرات سیتوتوکسیک ناشی از افزایش تولید NO را واسطه‌گری می‌کند (به عنوان مثال در ماکروفاژهای فعال شده) دارای اثرات سیتوتوکسیک می‌باشد. مثلاً NO، متالوپروتئین‌هایی که در تنفس سلولی نقش دارند، از جمله آنزیم اکونیتاز سیکل اسید سیتریک و آنزیم سیتوکروم اکسیداز پروتئین زنجیره انتقال الکترون را مهار می‌کند. مهار آنزیم‌های سیتوکروم P450 حاوی هم، توسط NO یک مکانیسم آسیب‌رسان عمده در بیماری التهابی کبد است.

۲. تیول‌ها ــ NO با تیول‌ها (ترکیبات حاوی گروه SH-) واکنش داده و نیتروتیول تشکیل می‌دهد. در پروتئین‌ها، بخش تیول در اسید آمینه سیستئین یافت می‌شود. این تغییر که پس از ترجمه S- نیتروزیلاسیون یا S- نیتروزاسیون خوانده می‌شود نیازمند یک فلز یا اکسیژن است تا تشکیل ترکیب نیتروتیول را کاتالیز نمایند. S- نیتروزیلاسیون بسیار اختصاصی است و در پروتئین‌هایی که S- نیتروزیله می‌شود، تنها بخش‌های خاصی از سیستئین دچار این فرآیند می‌شود. S- نیتروزیلاسیون عملکرد، پایداری و محل پروتئین‌های هدف را تغییر می‌دهد. از عمده اهداف S- نیتروزیلاسیون، H-ras، یکی از تنظیم‌کننده‌های تکثیر سلولی می‌باشد که با S- نیتروزیلاسیون و آنزیم متابولیسمی گلیسرآلدهید ۳- فسفات دهیدروژناز فعال می‌شود که با S- نیتروزیلاسیون مهار می‌گردد. دنیتروزیلاسیون پروتئین چندان




**شکل ۱-۱۹.** ساخت و واکنش‌های اکسید نیتریک (NO). L-NMMA نیتریک اکسید سنتاز را مهار می‌کند (جدول ۳-۱۹). کمپلکس‌های NO همراه با آهن در هموپروتئین‌ها (به عنوان مثال گوانیلیل سیکلاز)، باعث تحریک سنتز cGMP (گوانوزین مونوفسفات) و پروتئین‌های هدف cGMP همچون پروتئین کیناز G می‌شوند. تحت شرایط استرس اکسیداتیو، NO از طریق سوپراکسید با نیترات تیروزین واکنش می‌دهد. GTP= گوانوزین تری‌فسفات.

شناخته شده نمی‌باشد ولی احتمالاً متضمن فعالیت آنزیم‌هایی چون تیوردوکسین یا کاهش‌های شیمیایی توسط عوامل کاهنده داخل سلولی نظیر گلوتاتیون (یک ترکیب داخل سلولی عمده حاوی سولفیدریل) نیز می‌تواند باشد. گلوتاتیون می‌تواند در شرایط فیزیولوژیک S- نیتروزیله شده باشد و سبب تولید S-نیتروزوگلوتاتیون گردد. نیتروزوگلوتاتیون ممکن است یک ترکیب درون‌زاد یا حامل NO محسوب شود. گلوتاتیون عروقی در دیابت شیرین و آترواسکلروز کاهش می‌یابد و کمبود S-نیتروزوگلوتاتیون ممکن است مسئول افزایش بروز عوارض قلبی ـ عروقی در این شرایط باشد.

۳. نیتراته‌شدن تیروزین ــ در حقیقت NO تحت واکنش‌های اکسیداسیون احیاء قرار گرفته، اکسیدهای نیتروژن مختلفی تشکیل می‌شوند که می‌توانند تیول‌ها را نیتروزه کرده و تیروزین را نیتراته کنند (ادامه را ببینید) برخی نیز محصولات پایدار اکسیداسیون NO هستند (جدول ۲-۱۹). NO به طور بسیار مؤثری با سوپراکسید برهمکنش داده و پراکسی نیتریت می‌سازد (ONOO) پراکسی نیتریت یک اکسیدان بسیار فعال است که منجر به آسیب DNA، نیتراته‌شدن تیروزین و اکسیداسیون سیستئین به دی‌سولفیدها یا اکسیدهای مختلف سولفور ($SO_x$) می‌شود. آنزیم‌های سلولی بسیاری، سوپراکسید می‌سازند و فعالیت این آنزیم‌ها، از جمله NO سنتاز، در بسیاری از التهابات و بیماری‌های دژنراتیو افزایش می‌یابد که به افزایش میزان پروکسی نیتریت می‌انجامد. بسیاری از پروتئین‌ها، نسبت به کاتالیزه شدن تیروزین نیتراتیون ناشی از پروکسی‌نیتریت حساس هستند، که این تغییر غیرقابل برگشت، با افزایش یا مهار فعالیت پروتئینی، همراه خواهد بود. حضور تیروزین نیتراسیون در بافت با میزان آسیب بافتی ارتباط دارد و اغلب به عنوان نشانگری جهت

**جدول ۲-۱۹ اکسیدهای نیتروژن**

| نام | ساختار | عملکرد شناخته شده |
|---|---|---|
| اکسید نیتریک (NO) | $N=O^-$ | متسع‌کننده عروقی، مهارکننده پلاکتی، تنظیم‌کننده ایمنی، ناقل عصبی |
| پراکسی‌نیتریت ($NO_3^-$) | $O=N-O-O-$ | اکسیدان و عامل نیترات کننده |
| نیتروکسیل آنیون ($NO^-$) | $N^-=O$ | از منتقل شدن یک الکترون از فلزات به NO° تولید می‌شود. دارای اثرات شبه NO می‌باشد که احتمالاً ناشی از اکسیده شدن آن به NO می‌باشد. |
| نیتروز اکساید ($N_2O$) | $N^-=N^+=O$ | بیهوشی |
| دی‌نیتروژن تری‌اکساید ($N_2O_3$) | $O=N-N^+=O$ (با $O^-$ متصل به $N^+$) | محصول اتواکسیده شده NO که می‌تواند پروتئین‌های تیول را نیتروزیله کند |
| نیتریت ($NO_2^-$) | $O=N=O^-$ | محصول پایدار اکسیداسیون NO°، به آرامی به نیتروزیتول‌ها اکسیده می‌شود، و در pH اسیدی به NO تبدیل می‌شود. |
| نیترات ($NO_3^-$) | $O=N^+-O^-$ (با $O^-$ متصل به $N^+$) | محصول پایدار اکسیداسیون NO° |

تشخیص استرس اکسیداتیو به کار می‌رود، اگرچه نقش معمول و مستقیم نیتراسیون تیروزین در پاتوژنز این بیماری‌ها به خوبی روشن نشده است. تغییر پروتئین به واسطه پراکسی نیتریت توسط سطوح گلوتاتیون داخل سلولی که می‌تواند با برداشت پراکسی نیتریت بافت را در برابر آسیب محافظت کند، تنظیم می‌گردد. عواملی که بیوسنتز و تخریب گلوتاتیون را تنظیم می‌کنند ممکن است بر سمیت NO تأثیر مهمی داشته باشند.

### غیرفعال شدن

واکنش‌پذیری NO به دلیل واکنش‌های سریع با فلزات و گونه‌های واکنشگر اکسیژن بسیار ناپایدار است. بنابراین، NO با هم و پروتئین‌های حاوی هم از جمله اکسی‌هموگلوبین که اکسیداسیون NO به نیترات را کاتالیز می‌کند، واکنش می‌دهد. واکنش‌های NO با هموگلوبین ممکن است به S- نیتروزیلاسیون هموگلوبین نیز منجر شود که سبب انتقال NO در سیستم عروقی می‌گردد. NO همچنین در واکنش با $O_2$ به شکل دی‌اکسید نیتروژن غیرفعال تبدیل می‌شود. NO با سوپراکسید واکنش نشان می‌دهد که به دنبال گونه‌های بسیار فعال اکسیژن نظیر پراکسی‌نیتریت تشکیل می‌شود. NO توسط سوپراکسید نیز غیرفعال می‌شود. برداشت کننده‌های آنیون سوپراکسید مانند سوپراکسید دیسموتاز ممکن است از NO محافظت کرده و قدرت آن را افزایش داده و مدت عمل آن را نیز طولانی کنند.

## ■ تغییر فارماکولوژیک اکسید نیتریک

### مهارکننده‌های اکسید نیتریک

اولین استراتژی کاهش تولید NO در سلول‌ها، استفاده از مهارکننده‌های NOS است. اکثر این مهارکننده‌ها، آنالوگ‌های آرژینین هستند که به جایگاه اتصال آرژینین NOS متصل می‌شوند. از آن جا که ایزوفرم‌های NOS، تشابه ساختاری زیادی دارند، اغلب این مهارکننده‌ها، برای هیچ یک از ایزوفرم‌ها انتخابی نیستند. در از اختلالات از التهابی و سپسیس (ادامه مطلب را ببینید) مهار ایزوفرم iNOS مفید است در حالی مهارکننده‌های ویژه nNOS در درمان اختلالات نورودژنراتیو مفید می‌باشند. با این وجود، تجویز مهارکننده‌های غیرانتخابی NOS منجر به مهار همزمان eNOS می‌شود و با مختل‌کردن پیام‌رسانی آن به تنگی عروقی و آسیب ایسکمیک بالقوه نیز می‌انجامد. بنابراین، مهارکننده‌های جدیدتر انتخابی ایزوفرم‌های NOS و نیز مهارکننده‌های جدیدتری که از دایمریزاسیون NOS (ساختار مورد نیاز برایِ فعالیت آنزیمی) جلوگیری می‌کنند، در حال طراحی هستند که از اختلافات جزیی بین ایزوفرم‌ها در جایگاه‌های اتصال سوبسترا استفاده می‌کنند. کارآیی مهارکننده‌های انتخابی برای ایزوفرم‌های NOS در شرایط طبی، تحت تحقیق و بررسی است.

### دهنده‌های اکسید نیتریک

دهنده‌های NO که NO یا گونه‌های NO مرتبط را آزاد می‌کنند در شل‌کردن عضله صاف مورد استفاده قرار می‌گیرند. دسته‌های

متفاوت دهنده‌های NO به طبیعت گونه NO آزاد شده و مکانیسم مسئول آزادشدن آن، خواص بیولوژیک متفاوتی دارند.

۱. نیترات‌های آلی ــ نیتروگلیسیرین که وریدها و شرایین کرونر را گشاد می‌کند، توسط آلدهیدردوکتاز میتوکندریایی (که در عضلات صاف وریدی فراوان است) به NO متابولیزه می‌گردد. NO مسئول فعالیت گشادکنندگی وریدی قدرتمند این مولکول است. انبساط وریدی پیش‌بار قلبی را کاهش می‌دهد که با اتساع عروق کرونر و اثرات ضدآنژینی نیتروگلیسرین هم‌خوانی دارد. سایر نیترات‌های آلی مانند ایزوسوربید دی‌نیترات توسط یک مسیر آنزیمی کم‌تر شناخته شده به گونه‌های آزادکننده NO متابولیزه می‌شوند. برخلاف NO، نیترات‌های آلی اثرات کم اهمیت‌تری بر تجمع پلاکت‌ها دارند که به نظر می‌رسد فاقد مسیرهای آنزیمی لازم جهت فعال‌کردن متابولیسمی سریع این ترکیبات هستند. طی مصرف مداوم نیترات‌های آلی نسبت به آنها تحمل ایجاد می‌شود. این تحمل ایجاد شده نسبت به نیترات‌ها از تولید گونه‌های فعال اکسیژن مهار کننده آلدهیدروکتاز میتوکندریایی، سنتز NO اندوژن و سایر مسیرها ناشی می‌شود (فصل ۱۲ را ببینید)

۲. نیتریت‌های آلی ــ نیتریت‌های آلی مانند آمیل‌نیتریت ضد آنژین استنشاقی، جهت ایجاد شل‌کنندگی عروقی نیاز به فعال‌شدن از طریق متابولیسم دارند، گرچه آنزیم مسئول این متابولیسم شناسایی نشده است. نیتریت‌ها متسع‌کننده شریان‌ها بوده و تحملی که با مصرف نیترات‌ها مشاهده می‌شود را از خود نشان نمی‌دهند. آمیل‌نیتریت به دلیل اثرات سرخوشی‌زائی مورد سوءمصرف قرار گرفته و در ترکیب با مهار کننده‌های فسفودی‌استراز نظیر سیلدنافیل، می‌تواند سبب کاهش فشارخون کشنده‌ای شود. آمیل نیتریت در مقیاس وسیعی توسط نیترات‌هایی نظیر نیتروگلیسرین که تجویز آسانی نیز دارد، جایگزین می‌شود.

۳. سدیم نیتروپروساید[1] ــ سدیم نیتروپروساید که آرتریول‌ها و ونول‌ها را گشاد می‌کند، جهت کاهش سریع فشار در فشارخون بالای شریانی مورد استفاده قرار می‌گیرد. در پاسخ به نور و نیز مکانیسم‌های شیمیایی یا آنزیمی در غشاهای سلولی، سدیم نیتروپروساید به پنج مولکول سیانید و یک مولکول NO تجربه می‌شود. برای جزئیات بیشتر به فصل ۱۱ مراجعه کنید.

۴. استنشاق گاز NO. ــ NO خود نیز می‌تواند جهت درمان به کاررود. استنشاق NO منجر به کاهش فشار شریان ریوی و بهبود خونرسانی به نواحی تهویه‌ای ریه می‌شود. NO استنشاقی در فشارخون بالای ریوی، هیپوکسمی حاد و احیای قلبی ریوی مورد استفاده قرار گرفته است و شواهدی مبنی بر بهبود کوتاه مدت عملکرد ریه در دسترس می‌باشد. گاز استنشاقی NO به صورت مخلوط فشرده گازی با نیتروژن (که با NO واکنش نمی‌دهد و سبب رقیق شدن بیشتر NO به غلظت مطلوب برای تجویز می‌شود) موجود است. NO می‌تواند با $O_2$ واکنش داده و دی‌اکسید نیتروژن که یک محرک ریوی بوده تولید کرده و در نهایت سبب کاهش عملکرد ریه‌ها شود (فصل ۵۶ را ببینید). علاوه بر این NO می‌تواند سبب تحریک تشکیل متهموگلوبین (شکلی از هموگلوبین که به جای $Fe^{+2}$ حاوی $Fe^{+3}$ بوده و به $O_2$ متصل نمی‌شود) شود (فصل ۱۲ را ببینید). بنابراین سطح دی‌اکسید نیتروژن و متهموگلوبین بایستی در طول درمان با NO استنشاقی پایش شود.

۵. سایر استراتژی‌ها ــ مکانیسم دیگر جهت افزایش پیام‌رسانی NO، مهار آنزیم فسفودی‌استراز تخریب‌کننده cGMP می‌باشد. مهارکننده‌های فسفودی استراز نوع ۵ (مانند سیلدنافیل) در بافت‌های مختلف سبب بالا باقی ماندن سطح cGMP ناشی از NO، به مدت طولانی‌تر می‌شود (فصل ۱۲ را ببینید).

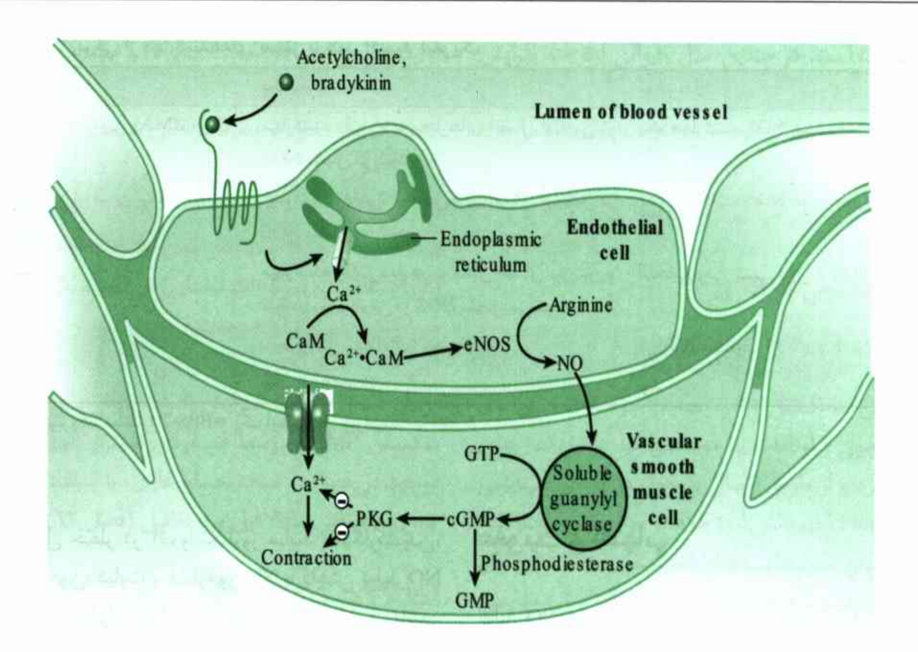
## ■ اکسید نیتریک در بیماری‌ها

### آثار عروقی

NO، اثر قابل ملاحظه‌ای بر تونوسیته عضلات صاف عروقی و فشارخون دارد. بسیاری از متسع‌کننده‌های عروقی وابسته به اندوتلیوم مانند استیل کولین و برادی‌کینین از طریق افزایش سطح کلسیم درون سلولی (در سلول‌های اندوتلیال) عمل می‌کنند که سنتز NO را القا می‌نماید، NO به عضلات صاف عروقی منتشر شده و سبب اتساع عروق می‌شود (شکل ۲-۱۹). موش‌های فاقد ژن eNOS افزایش تونوسیته عروقی و افزایش فشار متوسط شریانی نشان می‌دهند که نمایانگر نقش پایه‌ای eNOS، در تنظیم فشارخون است.

NO علاوه بر این که یک متسع‌کننده عروقی است و در تنظیم فشارخون مؤثر است، اثرات ضدترومبوتیکی نیز دارد. هم سلول‌های اندوتلیالی و هم پلاکت‌ها حاوی eNOS می‌باشند که

1- Sodium nitroprusside




**شکل ۲-۱۹.** تنظیم شل‌کردن عروق توسط نیتریک اکسید مشتق از اندوتلیال (NO). متسع کننده‌های عروقی اندوژن، به عنوان مثال استیل‌کولین و برادی‌کینین، سنتز NO در سلول‌های اندوتلیال لومینال را تحریک کرده و منجر به افزایش جریان کلسیم ($Ca^{2+}$) از شبکه اندوپلاسمی به سیتوپلاسم می‌شوند. کلسیم به کالمودولین (CaM) متصل شده، NO سنتتاز اندوتلیالی (eNOS) را فعال می‌کند و منجر به ساخت NO از L- آرژینین می‌شود. NO به سلول‌های عضله صاف منتشر می‌شود، جایی که باعث فعالیت گوانیلیل سیکلاز محلول می‌شود و ساخت cGMP از گوانوزین تری‌فسفات (GTP) را تحریک می‌کند. cGMP به پروتئین کیناز G (PKG) متصل و منجر به کاهش کلی جریان کلسیم و متعاقباً مهار انقباضات عضلانی وابسته به کلسیم می‌شود. PKG همچنین می‌تواند سایر مسیرهایی را که منجر به انقباض عضلانی می‌شوند، مهار نماید. پیام‌رسانی cGMP، توسط فسفودی‌استرازها که cGMP را به گوانوزین مونوفسفات (GMP) تبدیل می‌کنند، خاتمه می‌یابد.

از طریق تولید مسیر NO-cGMP در مهار فعالیت پلاکت‌ها (آغازگر تشکیل لخته) دخالت دارند بنابراین در بیماری‌های که اختلالات سیستم اندوتلیالی مطرح است، کاهش تولید NO سبب افزایش عملکرد پلاکت‌های غیرطبیعی و ترومبوز می‌شود. علاوه بر این NO می‌تواند با اثر بر پلاسمینوژن سبب افزایش فیبرینولیز شده و اثرات مهاری بیشتری فرآیند لخته شدن بگذارد.

NO همچنین با مکانیسم‌های متعدد بدن را در برابر آترواسکلروز محافظت می‌نماید. یکی از مکانیسم‌های عمده ضدآترواسکلروزی آن، مهار تکثیر و مهاجرت عضله صاف عروقی است. در مدل‌های حیوانی، تکثیر عضلانی ـ انتیمایی به دنبال آنژیوپلاستی را می‌توان با دهنده‌های NO، انتقال ژن NOS و استنشاق NO مهار نمود. NO چسبیدن مونوسیت‌ها و لکوسیت‌ها به اندوتلیوم (که مشخصه کلیدی مراحل اولیه تشکیل پلاک آترومی است) را نیز کاهش می‌دهد علت این پدیده اثر مهاری NO بر بیان مولکول‌های موثر بر چسبندگی در سطح اندوتلیوم است. علاوه بر این NO ممکن است به عنوان یک آنتی‌اکسیدان نیز عمل کرده و اکسیداسیون لیپوپروتئین‌های با چگالی کم (LDL) را مسدود نماید و بنابراین تشکیل سلول‌های کف‌آلود[1] در جدار عروق را کاهش داده یا از تولید آن ممانعت به عمل آورد. NO همچنین با مهار نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیومی به این نوع‌لیپوپروتئین تشکیل پلاک را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در مطالعات انجام شده در حیواناتی که مهار کننده eNOS دریافت کرده‌اند، افزایش آترواسکلروز گزارش شده است. این مطالعات اهمیت eNOS در بیماری‌های قلبی عروقی را بیان

1- Foam cell

جدول ۳-۱۹ برخی از مهارکننده‌های سنتز یا عمل اکسید نیتریک

| مهارکننده | مکانیسم | توضیحات |
|---|---|---|
| $N^{\omega}$- مونومتیل -L- آرژنین (L-NMMA) | مهارکننده رقابتی، به محل‌های اتصال آرژنین در NOS متصل می‌شود | یک مهارکننده NOS غیرانتخابی است. |
| $N^{\omega}$- نیترو -L- آرژنین متیل استر (L-NAME) | مهارکننده رقابتی، به محل‌های اتصال آرژنین در NOS متصل می‌شود | یک مهارکننده NOS غیرانتخابی است. |
| ۷- نیتروایندازول | مهارکننده رقابتی، به هر دو مکان اتصال آرژنین و تتراهیدروبیوپترین در NOS متصل می‌شود. | انتخابی‌بودن نسبی برای NOS-1 در داخل بدن |
| BBS-2 | دایمری‌شدن iNOS را مهار می‌کند. | مهارکننده ضعیف nNOS و eNOS نیز هست. |
| هموگلوبین | فاقد Scavenger | — |

NOS= اکسید نیتریک سنتتاز؛ BBS-2= یک ایمیدازول پیرامید.

می‌کنند. عوامل خطر در آترواسکلروز مانند سیگارکشیدن، افزایش چربی خون، دیابت و فشارخون بالا با کاهش تولید NO توسط اندوتلیوم و بنابراین افزایش تشکیل آتروم همراه می‌باشد.

## شوک سپتیک

سپسیس، یک پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از عفونت می‌باشد. ترکیبات اندوتوکسین دیواره باکتریال همراه با فاکتور نکروز توموری $\alpha$ (از طریق اندوژن تولید می‌شود) و سایر سیتوکین‌ها باعث القاء ساخت iNOS در ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های T و همچنین هپاتوسیت‌ها، سلول‌های عضلات صاف، سلول‌های اندوتلیال و فیبروبلاست‌ها می‌شوند. این تولید گستردهٔ NO منجر به افت فشارخون شدید، شوک و در بعضی موارد مرگ می‌شود. این افت فشارخون با مهارکننده‌های NOS در انسان و نیز مدل‌های حیوانی کاهش یافته و یا معکوس می‌شود (جدول ۳-۱۹). ترکیباتی که از عمل NO جلوگیری می‌کنند (مانند مهارکنندهٔ sGC متیلن بلو) به طور مشابهی، افت فشارخون را از بین می‌برند. به علاوه، موش‌های فاقد ژن iNOS عملکردی، نسبت به موش‌های طبیعی، به اندوتوکسین مقاوم‌ترند. اما علیرغم توانایی مهارکننده‌های NO در کاهش افت فشارخون در سپسیس هیچ گونه پیشرفت محسوسی در میزان بقا بیماران مبتلا به سپسیس ناشی از باکتری‌های گرم منفی که با مهارکننده‌های NOS درمان شده‌اند، مشاهده نشده است. این مطلب ممکن است نمایانگر عدم توانایی مهارکننده‌های NOS در تمیز بین ایزوفرم‌های NOS یا مهار همزمان جنبه‌های سودمند پیام‌رسانی iNOS باشد.

## عفونت و التهاب

تولید NO هم نقش مفید و هم مضری را در پاسخ ایمنی سلول‌های میزبان و هم در التهاب ایفا می‌کند. پاسخ میزبان به عفونت یا آزار، فراخوانی لکوسیت‌ها و آزادشدن واسطه‌های التهابی را شامل می‌شود، مانند عامل نکروز تومور (TNF) و اینترلوکین -۱. این امر منجر به القای iNOS در لکوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و دیگر سلول‌ها می‌شود. NO همراه با پروکسی‌نیتریت که از برهمکنش آن با سوپراکسید حاصل می‌شود، یک عامل میکروب‌کش مهم با این وجود، به نظر می‌رسد NO از طریق ایمنی سلولی یک نقش محافظتی مهم نیز در بدن ایفا کند. سلول‌های TH1 (فصل ۵۵ را نیز ببینید)، با سنتز NO به آنتی‌ژن‌های خارجی پاسخ می‌دهند. مهار NOS و خروج ژن iNOS می‌تواند در مدل‌های حیوانی به طور بارزی، پاسخ محافظتی به انگل‌های تزریق شده را مختل کند. NO با فعال‌کردن ایزوآنزیم ۲ سیکلواکسیژناز (COX-2) سنتز پروستاگلاندین‌های التهابی را تحریک نموده و موجب گشادی عروق می‌شود. علاوه بر این NO تولید شده در جریان التهاب در اتساع عروقی، نفوذپذیری عروقی و ادم متعاقب التهاب حاد، همراه می‌باشد.

با این حال در شرایط التهابی حاد و مزمن، تولید زیاد یا طولانی‌مدت NO می‌تواند آسیب بافت را تشدید نماید. ضایعات پسوریازیس، اپی‌تلیوم راههای هوایی در آسم ضایعات التهابی روده در انسان همگی، افزایش سطوح NO و iNOS را نشان می‌دهند و بیانگر این موضوع هستند که القا پایدار iNOS در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها مشارکت دارد. علاوه بر آن در این بافت‌ها افزایش سطح نیتروتیروزین نیز بیانگر افزایش تشکیل

پراکسی نیتریت است. در چندین مدل حیوانی آرتریت، افزایش NO با تجویز مکمل‌های رژیمی ال - آرژنین آرتریت را تشدید می‌کند، اگر چه که با مهار کننده‌های iNOS شرایط بهبود می‌یابد. بنابراین، مهار مسیر NO می‌تواند اثر مفیدی بر برخی از بیماری‌های حاد و مزمن التهابی داشته باشد.

## سیستم عصبی مرکزی

NO در سیستم عصبی مرکزی نقش عمده‌ای به عنوان یک ناقل عصبی ایفا می‌کند (فصل ۲۱ را ببینید). برخلاف ناقل‌های کلاسیک همچون گلوتامات یا دوپامین که در وزیکول‌های سیناپسی ذخیره و از طریق اتصال وزیکول در فضای سیناپسی رها می‌شوند، NO ذخیره نمی‌شود بلکه در مواقع نیاز ساخته شده و به سرعت میان سلول‌های مجاور انتشار می‌یابد. با فعال‌شدن گیرنده‌های گلوتامات نوع NMDA در جایگاه‌های پس سیناپسی نورون‌ها و به دنبال آن ورود کلسیم، nNOS فعال شده و NO سنتز می‌شود. در چندین نوع نورون، eNOS نیز وجود داشته و طی مسیرهای پیام‌رسانی ناقلین عصبی که به ورود کلسیم منجر می‌شوند، فعال می‌گردد. اکسید نیتریکی که در جایگاه‌های پس سیناپسی سنتز شده است ممکن است به عنوان یک پیامبر رو به عقب عمل کرده و در پایانه پیش سیناپسی انتشار یابد. بنابراین پلاستی سیتی سیناپسی (یعنی فرآیند تقویت سیناپس‌های زمینه‌ای حافظه و یادگیری) را تنظیم می‌کند. با توجه به ارتباط تغییر فعالیت گیرنده‌های NMDA و افزایش ساخت NO در مرگ سلولی نرون‌ها در بیماری‌های نورولوژیک نظیر سکته، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری پارکینسون بنابراین با مصرف مهارکننده‌های NOS می‌توان آسیب نورونی در این شرایط را کاهش داد. اما کارآزمایی‌های بالینی به طور مشخص سودمندی مهار کننده‌های NOS را نشان نمی‌دهند که بیانگر غیرانتخابی بودن این مهار کننده‌ها و نتیجتاً اثرات سودمند eNOS می‌باشد. انعطاف‌پذیری[1] سیناپسی (فرآیند تقویت سیناپسی زمینه‌ای یادگیری و حافظه) است.

## سیستم عصبی محیطی

نورون‌های غیر آدرنرژیک غیر کولینرژیک (NANC) به طور گسترده در بافت‌های محیطی به ویژه دستگاه گوارشی و تولیدمثلی پراکنده شده‌اند (فصل ۶ را ببینید). شواهد قابل ملاحظه‌ای حاکی از نقش NO به عنوان واسطه برخی از اعمال NANC وجود دارد و به نظر می‌رسد برخی از نورون‌های NANC نیز، NO آزاد کنند. تصور می‌شود نعوظ آلت تناسلی حاصل آزادشدن NO از نورون‌های NANC باشد، به خوبی ثابت شده است که NO سبب شل‌شدن عضلات صاف اجسام غاری (عامل آغازکننده نعوظ آلت تناسلی) می‌شود و نشان داده شده که مهارکننده‌های NOS در موش صحرایی از نعوظ حاصل از تحریک اعصاب لگنی جلوگیری می‌کند. یک راهکار دیگر جهت درمان اختلال نعوظ افزایش اثرات پیام‌رسانی NO با مهار شکستن cGMP توسط فسفودی استراز (ایزوفرم ۵ PDE) موجود در عضلات صاف اجسام غاری، با استفاده از داروهایی چون سیلدنافیل، تادالافیل و وردنافیل (فصل ۱۲ را ببینید) است.

## اختلالات تنفسی

NO به صورت استنشاقی (قسمت فرآورده‌های موجود را ببینید) در اطفال مبتلا به نارسایی تنفسی هایپوکسیک همراه با فشار خون بالای ریوی، تجویز می‌شود. درمان کنونی اختلال شدید تبادلات گازی در اطفال، اکسیژناسیون غشایی خارج از بدن (Extraxcorporeal membrane oxygenation) (ECMO) است که مستقیماً فشار عروق ریوی را متأثر نمی‌کند. استنشاق NO، باعث اتساع عروق ریوی می‌شود که طی آن مقاومت عروق ریوی کاهش یافته و فشار شریان ریوی نیز کاسته می‌شود. استنشاق NO، همچنین با کاهش عدم انطباق ونتیلاسیون و پرفوزیون ریوی، اکسیژن‌رسانی را بهتر می‌کند. استنشاق NO باعث اتساع عروق ریوی در نواحی از ریه که ونتیلاسیون بهتری دارند، می‌شود و باعث توزیع مجدد جریان خون ریوی و راندن آن از نواحی با تهویه کم می‌شود. استنشاق NO، اثر چندانی بر جریان خون سیستمیک ندارد. NO استنشاقی، همچنین باعث بهبود عملکرد قلبی - عروقی در بزرگسالان دچار فشارخون بالای شریان ریوی می‌شود.

نگرش دیگری جهت درمان فشارخون ریوی تقویت اثرات NO در بستر عروقی ریوی است. با توجه به غنی بودن PDE-5 در بستر عروق ریوی، مهار کننده‌های PDE-5 نظیر سیلدنافیل و تادانافیل سبب القاء انبساط عروقی و کاهش فشارخون ریوی می‌شود (فصل‌های ۱۲ و ۱۷ را ببینید).

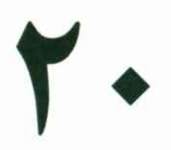
1- Plasticity

خلاصه: اکسید نیتریک

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **اکسید نیتریک (NO)** | | | | |
| | NO، گوانیلیل سیکلاز محلول را فعال کرده و میزان cGMP در عروق عضلات صاف را افزایش می‌دهد | اتساع عروقی، شل‌کردن سایر عضلات صاف، و استنشاق NO باعث افزایش خونرسانی به بخش‌هایی از ریه که در معرض NO هستند، می‌گردد و مقاومت عروق ریوی را کاهش می‌دهد | نارسایی تنفسی هیپوکسیک و افزایش فشارخون ریوی | گاز قابل استنشاق. سمیت: مت‌هموگلوبینمیا |

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| Nitric oxide | INOmax |



# فصل ۲۰ داروهای مورد استفاده در آسم

## مطالعه مورد

بیمار دختری ۱۰ ساله با سابقه بیماری آسم است که چندان تحت کنترل نبوده است. وی در حالی به اورژانس مراجعه کرده که عمق نفس‌هایش بسیار کوتاه شده و دچار ویز واضح دمی و بازدمی می‌باشد. وی رنگ پریده است، نمی‌تواند دراز بکشد و بسیار مضطرب به نظر می‌رسد. تعداد ضربان قلب وی ۱۲۰ ضربه در دقیقه و ریتم تنفس وی ۳۲ بار در دقیقه می‌باشد. مادر وی اظهار می‌دارد که دخترش به تازگی از یک سرماخوردگی خفیف بهبود یافته است و تا بعد از ظهر هیچ مشکلی نداشته است. دختر از اسپری (آلبوترول) استفاده می‌کرده است ولی تنها مواقعی که واقعاً به آن نیاز داشته باشد چرا که والدینش گمان می‌کرده‌اند، وی ممکن است نسبت به دارو وابسته شود. دختر ۲ پاف اسپری، قبل از مراجعه به بیمارستان دریافت کرده است، ولی اسپری کمکی نکرده است. چه ارزیابی‌هایی به صورت اورژانس ضروری به نظر می‌رسد؟ کنترل طولانی‌مدت چگونه باید تغییر کند؟

افزایش پایدار شیوع آسم در طی ۶۰ سال گذشته آن را تبدیل به یک بیماری رایج و در عین حال غیرعادی نموده است. دلیل این افزایش، شیوع سبک زندگی‌های مدرن غربی در جوامع است. اگرچه علت آن ناشناخته است، اما تنها در آمریکا ۱۸/۹ میلیون نفر از بالغین و ۷/۱ میلیون نفر از کودکان به آسم مبتلا شده‌اند. سالیانه حدود ۱۵ میلیون نفر به صورت سرپایی، ۱/۸ میلیون نفر به صورت اورژانسی و ۴۴۰ هزار نفر تحت بستری و مراقبت‌های مربوط به این بیماری قرار می‌گیرند. علیرغم پیشرفت‌های فراوان در زمینه درمان این بیماری، آسم سالیانه حدود ۳۴۰۰ نفر را به کام مرگ می‌کشاند.

علائم بالینی آسم شامل دفعات مکرر از تنفس‌های کوتاه، سفتی قفسه سینه، ویزینگ (صدای غیرطبیعی ناشی از تنگی راه‌های هوایی) که اغلب با سرفه همراه است. علائم فیزیولوژیک شاخص آن شامل تنگی گسترده و در عین حال برگشت‌پذیر راه‌های هوایی که به محرک‌های راه‌های هوایی حساس است و علائم پاتولوژیک آن شامل التهاب لنفوسیتیک و ائوزینوفیلی مخاط برونشی است. این تغییرات با remodeling دیواره برونش‌ها به همراه ضخامت لایه لامینا رتیکولاریس زیر اپی‌تلیوم برونشی و هایپرپلازی عروق برونشی، عضلات صاف، غدد ترشحی و سلول‌های گابلت همراه است.

در آسم ملایم، علائم غالباً به صورت متناوب و تنها زمان مواجهه با ماده آلرژن، آلاینده هوا، ورزش و عفونت فوقانی قسمت فوقانی تنفس رخ می‌دهد. علائم شدیدتر آسم با مواجهه مکرر با محرک‌ها و علائم شدیدتر و به ویژه در شب رخ می‌دهد. انسداد مزمن راه‌های هوایی سبب نقص پایدار در فرآیند تنفسی شده که با حَملات مکرر آسم یا تشدید آسم متفاوت است. این نوع حمله، غالباً با عفونت ویروسی قسمت فوقانی دستگاه تنفسی همراه بوده و با انسداد جریان هوایی به صورت انقباض شدید عضلانی، ضخامت مخاط برونشی و ارتشاح سلول‌های التهابی و ادم مخاط تنفسی همراه است. طیف بیماری آسم بسیار گسترده بود و از حالت متناوب ملایم، متناوب پایدار، متناوب متوسط تا مداوم شدید و حاد طبقه‌بندی می‌شود. این طبقه‌بندی

برمبنای تناوب و شدت علائم و میزان انسداد راه‌های هوایی و میزان داروهای موردنیاز برای مدیریت این بیماری صورت می‌پذیرد.

اخیراً آسم براساس میزان درمان‌پذیری طبقه‌بندی می‌شود. زیرا درمان سریع علائم انقباض برونش حاد (درمان کوتاه‌مدت) و درمان کاهش علائم و پیشگیری از حملات (درمان بلندمدت) در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی، مطالعات مورد شاهدی و مرورهای مبتنی بر شاهد مورد توجه قرار گرفته است. وجود داروهایی با قیمت‌های زیاد برای آسم و هزینه هایی که برای بیمارستان و بخش اورژانس آن تأمین می‌شود، در تشدید علائم آسم و عدم مدیریت کافی آن مؤثر است. توجه به این نکته با شناخت واژه آسم با انواع مختلف بالینی ولی مکانیسم‌های متفاوت پاتوفیزیولوژیکی نیز بایستی مورد توجه قرار گیرد. اخیراً توجهات به این سمت معطوف می‌شود که انواع مختلفی از آسم وجود دارد که انواع فنوتیپی مختلف دارند که به پاسخ‌های مختلفی به درمان می‌دادند. درمان رایج و فعلی آسم که مورد توجه است بر این دیدگاه استوار است که بایستی تمام انواع آسم را در تمام رده‌های سنی اعم از کودکان و بزرگسالان در بر گیرد. این بخش ابتدا به پاتوفیزیولوژی انواع مختلف آسم و سپس فارماکولوژی آن پرداخته و سپس به بحث در مورد انواع فنوتیپ‌های آسم و درمان‌های رایج آن می‌پردازد.

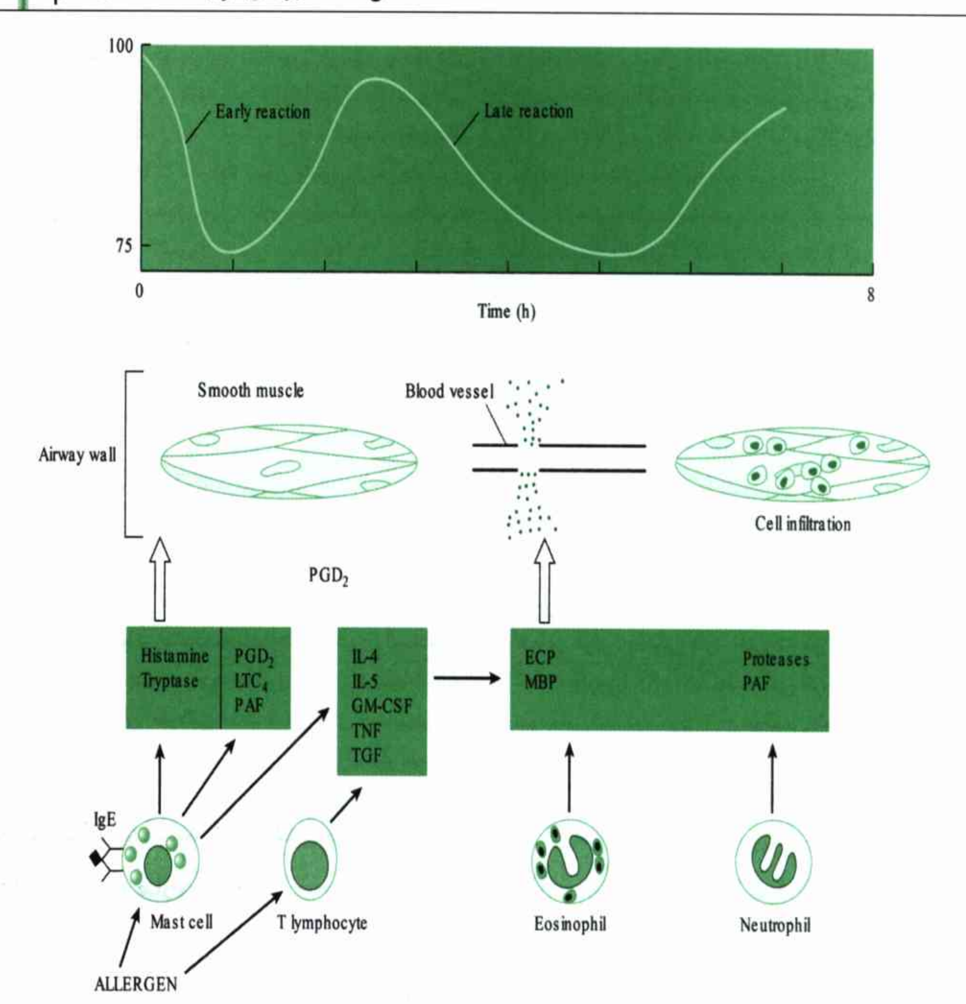
## پاتوژنز آسم

مدل ایمونولوژیک کلاسیک آسم آن را یک بیماری توصیف می‌کند که واسطه آن ایمیون گلوبولین‌های رآژین[1] (IgE) هستند. مواد خارجی که تولید IgE را بر می‌انگیزند "آلرژن‌ها"[2] خوانده می‌شوند که شایع‌ترین آنها پروتئین‌های مایت‌های گرد و خاک خانه، سوسک، مواد زاید حیوانی، کپک‌ها و کودها هستند. تمایل به تولید آنتی‌بادی‌های IgE ژنتیکی است به گونه‌ای که آسم و دیگر بیماری‌های آلرژیک در بعضی خانواده‌ها تجمع می‌یابند. آنتی‌بادی‌های IgE پس از تولید با تمایل بالایی به گیرنده (FcεR-1) ماست‌سل‌های موجود در مخاط راه‌های هوایی متصل می‌شوند (شکل ۱-۲۰). در صورت مواجهه با یک آنتی‌ژن خاص، برهمکنش‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در سطح ماست‌سل‌ها، هم آزادشدن واسطه‌های ذخیره شده در گرانول‌های سلول و هم سنتز و آزادسازی سایر واسطه‌ها را تحریک می‌نماید. هیستامین، تریپتاز، لکوترین‌های $C_4$ و $D_4$ و پروستاگلاندین $D_2$ ترشح شده و از طریق مخاط راههای هوایی منتشر شده و انقباض عضلانی و نشت عروقی را تحریک می‌کنند این دو اثر مسئول تنگی سریع برونش‌ها در «پاسخ زودرس آسم» هستند. این پاسخ اغلب پس از ۶-۳ ساعت با یک مرحله تنگی برونشی پایدارتر که پاسخ تاخیری آسم خوانده می‌شود دنبال می‌گردد. این پاسخ با ورود سلول‌های التهابی به مخاط برونش‌ها و افزایش فعالیت برونشی همراه است که ممکن است چندین هفته (پس از یک بار استنشاق آنتی‌ژن) به طول بیانجامد. تصور می‌شود واسطه‌های مسئول این پاسخ تاخیری، سیتوکین‌های شاخص لنفوسیت‌های TH2 به خصوص اینترلوکین ۵، ۹ و ۱۳ باشند. این سیتوکین‌ها ائوزینوفیل‌ها را جذب و فعال کرده، تولید IgE توسط لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کنند و تولید مخاط توسط سلول‌های اپی‌تلیال برونش‌ها را تحریک می‌نمایند. مشخص نشده است که آیا لنفوسیت‌ها یا ماست‌سل‌های مخاط راه‌های هوایی منبع اصلی مدیاتورهای مسئول پاسخ التهابی تأخیری هستند یا خیر اما مزایای درمان با کورتیکواستروئیدها به اثر مهاری آنها بر تولید سیتوکین پیش‌التهابی در راههای هوایی نسبت داده می‌شود.

الگوی چالش آلرژن‌ها تمام خصوصیات آسم را توجیه نمی‌کند. اکثر حملات آسم با استنشاق آلرژن‌ها تحریک نمی‌شوند. برخی از بیماران مبتلا به آسم شواهدی از حساسیت آلرژیک به آلرژن‌ها نداشته و اسپاسم برونشی می‌تواند توسط محرک‌هایی نظیر آئروسل‌های محلول در آب، ورزش، هوای سرد، سیگار کشیدن و سولفور دی اکسید تشدید شود. تمایل به ایجاد برونکواسپاسم در مواجهه با محرک‌هایی که راههای هوایی سالم را متأثر نمی‌کنند، با اندازه‌گیری افت حداکثر جریان تنفسی که با استنشاق آئروسل‌های مقلد کولینرژیک تشدید می‌شود به عنوان شاخص «بیش‌فعالیتی غیراختصاصی بیش از حد برونشی» خوانده می‌شود تا از پاسخ‌دهی برونش‌ها به آنتی‌ژن‌های ویژه تشخیص داده شود. از لحاظ پایه‌ای به نظر می‌رسد به پاتوژنز آسم شبیه باشد زیرا در افراد مبتلا به آسم وجود داشته و شدت و درجه آن با شدت بالینی بیماری ارتباط دارد.

مکانیسم زمینه حاکم بر بیش‌فعالی بیش‌ازحد برونشی به‌طور کامل شناخته نشده است اما به نظر می‌رسد که با التهاب مخاط راه‌های هوایی همراه است. فعالیت ضد التهابی کورتیکوستروئیدهای استنشاقی[3] (ICS) در درمان و پیشگیری از افزایش واکنش‌پذیری پاسخ‌های افراد مبتلا به آسم معتبر شناخته می‌شود (شکل ۱-۲۰).

1- Reaginic immune globulin
2- Allergens
3- inhaled corticosteroid (ICS)




**شکل ۱-۲۰.** مدل مفهومی ایمونوپاتوژنز آسم. مواجهه با آلرژن سبب سنتز IgE شده که به ماست سل‌ها در مخاط راه‌های هوایی متصل می‌شود. در صورت مواجهه مجدد با آلرژن، برهمکنش آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در سطح ماست سل، رهاشدن واسطه‌های آنافیلاکسی (هیستامین، تریپتاز، پروستاگلاندین $D_2$ ($PGD_2$)، لکوترین $C_4$ و فاکتور فعال‌کننده پلاکتی (PAF) را تحریک می‌کند. این داروها انقباض عضلات صاف راه‌های هوایی را برانگیخته و سبب افت سریع $FEV_1$ می‌شود. همچنین مواجهه مجدد با آلرژن سبب سنتز و آزادشدن سیتوکین‌های متعدد از جمله اینترلوکین‌های ۴ و ۵، عامل محرک کلونی گرانولوسیت ـ ماکروفاژ (GM-CSF)، عامل نکروز تومور (TNF) و فاکتور رشد بافتی (TGF) از سلول‌های T و ماست سل‌ها می‌شود. این سیتوکین‌ها نیز به نوبه خود ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها را جذب و فعال می‌کنند. فرآورده‌های این سلول‌ها عبارتند از: پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل (ECP)، پروتئین بازی اصلی (MBP)، پروتئازها، و عامل فعال‌کننده پلاکتی. این واسطه‌ها سبب ادم، افزایش ترشح مخاط، انقباض عضلات صاف و افزایش در واکنش‌پذیری برونش‌ها (که با پاسخ تأخیری آسم همراه بوده و با افتِ $FEV_1$، ۶-۳ ساعت پس از مواجهه نشان داده می‌شود) می‌گردند.

اگرچه مکانیسم پاسخدهی به بیش‌فعالی بیش از حد برونش به‌طور کامل شناخته نشده اما به نظر می‌رسد که مسیرهای نورونی در این زمینه دخالت دارند که مؤثر بودن آنتاگونیست‌های موسکارینی که اثر مستقیم بر انقباض عضلات صاف دارند (و با استنشاق آلرژن‌ها و محرک‌های راه‌های هوایی تحریک این گیرنده‌های موسکارینی رخ می‌دهد) نشان می‌دهد.

فرضیه پیشنهادی این مطالعات این که برونکواسپاسم در آسم از ترکیب آزادشدن واسطه‌ها و پاسخ‌دهی بیش از حد به اثرات آنها ناشی می‌شود پیش‌بینی می‌کند که آسم می‌تواند توسط داروهایی که مکانیسم‌های عمل متفاوتی دارند به شیوه

مؤثری درمان شود. برونکواسپاسم در آسم را می‌توان با داروهای مختلف پیشگیری یا درمان نمود. این داروها عبارتند از: داروهایی که مقدار IgE، متصل به ماست‌سل‌ها را کاهش می‌دهد (آنتی‌بادی‌های ضد IgE) از دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها جلوگیری می‌کند (کرومولین یا ندوکرومیل، داروهای مقلد سمپاتیک، مسدودکننده‌های کانال کلسیم)، عمل محصولات آزاد شده را مسدود می‌کنند (آنتی‌هیستامین‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین) اثر استیل کولین آزاد شده از اعصاب حرکتی واگ را مهار می‌کنند (آنتاگونیست‌های موسکارینی) یا مستقیماً عضلات صاف راههای هوایی را شل می‌کنند (داروهای مقلد سمپاتیک، تئوفیلین).

در رویکردی دیگر هدف از درمان آسم نه تنها پیشگیری یا درمان برونکواسپاسم حاد است، بلکه کاهش سطح پاسخ‌دهی برونش‌ها را نیز شامل می‌شود. از آنجا که افزایش پاسخ‌دهی به نظر می‌رسد به التهاب راههای هوایی مربوط باشد و نیز از آنجا که التهاب راههای هوایی مشخصه پاسخ‌های تاخیری آسم است، این رویکرد بر پایه کاهش مواجهه با آلرژن‌هایی که التهاب را بر می‌انگیزند و نیز درمان طولانی مدت با داروهای ضدالتهابی به خصوص کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICS) استوار است.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای مورد استفاده در درمان آسم

داروهایی که بیشترین استفاده را در درمان آسم دارند، آگونیست‌های گیرنده آدرنرژیک یا داروهای مقلد سمپاتیک (به عنوان «رفع‌کننده‌ها» یا متسع‌کننده‌های برونشی) و کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (به عنوان "کنترل‌کننده‌ها"[1] یا داروهای ضدالتهابی) هستند. فارماکولوژی پایه آن‌ها در جای دیگری مورد بحث قرار گرفته است (فصول ۹ و ۳۹ را ببینید). در این فصل، فارماکولوژی آنها در ارتباط با آسم را بررسی می‌کنیم.

## داروهای مقلد سمپاتیک

آگونیست‌های $\beta$ آدرنوسپتور در درمان آسم کاربرد دارند. اتصال آنها به گیرنده‌های $\beta$ که در عضلات صاف راه‌های هوایی فراوان است، آدنیلات سیکلاز را تحریک نموده و cAMP داخل سلولی را افزایش می‌دهد (شکل ۲-۲۰ را ببینید). بنابراین موجب شل شدن عضله صاف راه‌های هوایی و مهار انقباض برونش ناشی از سلول‌های ماست سل می‌شود. این داروها همچنین نشت عروقی را مهار نموده و انتقال موکوسیلیاری را افزایش می‌دهند. عوارض جانبی، به ویژه آگونیست‌های آدرنوسپتوری که گیرنده $\beta_1$ را به اندازه $\beta_2$ فعال می‌کنند، شامل تاکی‌کاردی، ترمور عضلات اسکلتی و کاهش پتاسیم سرم می‌باشد.

داروهای مقلد سمپاتیکی که به طور گسترده در درمان آسم مورد استفاده قرار گرفته‌اند عبارتند از اپی‌نفرین، افدرین[2]، ایزوپروترنول[3]، آلبوترول[4] و دیگر داروهای انتخابی $\beta_2$ (شکل ۳-۲۰). از آنجا که اپی‌نفرین و ایزوپروترنول ضربان و قدرت انقباضی قلب را افزایش می‌دهند (عمدتاً از طریق گیرنده‌های $\beta_1$)، در شرایط خاص مورد استفاده قرار می‌گیرند.

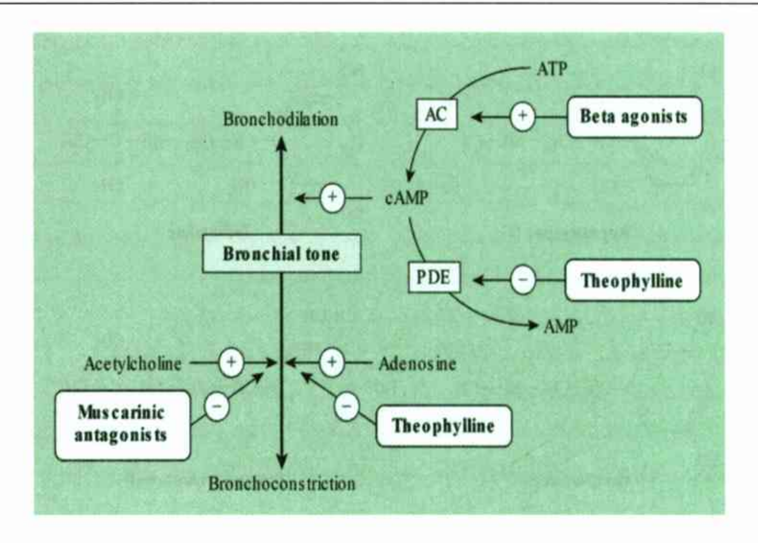
به طور کلی، آگونیست‌های گیرنده آدرنرژیک از راه استنشاقی بهترین اثر را دارند زیرا این روش موجب حداکثر تأثیر موضعی بر عضلات صاف راههای هوایی و حداقل عوارض سیستمیک می‌شود. رسوب آئروسل‌ها به اندازه ذره، الگوی تنفسی (حجم جاری و سرعت جریان هوا) و شکل هندسی راههای هوایی بستگی دارد. حتی در مورد ذرات با اندازه مناسب (۵-۲ میکرون) ۹۰-۸۰٪ مقدار کلی آئروسل‌ها در دهان یا حلق رسوب می‌کند. ذرات زیر ۲-۱ میکرون معلق مانده و ممکن است با بازدم خارج شوند. با نگهداشتن نفس در هنگام دم به مدت ۵ ثانیه می‌توان رسوب آئروسل‌ها را افزایش داد.

**اپی‌نفرین** در صورت تزریق زیرجلدی (۰/۴ میلی‌لیتر از محلول $\frac{۱}{۱۰۰۰}$) یا استنشاق میکروآئروسل‌های آن (۳۲۰ میکروگرم در هر بار استنشاق)، یک گشادکننده برونشی مؤثر و سریع‌الاثر است. حداکثر اتساع برونش‌ها ۱۵ دقیقه پس از استنشاق حاصل شده و ۹۰-۶۰ دقیقه به طول می‌انجامد. از آنجا که اپی‌نفرین گیرنده‌های $\alpha$ و $\beta_1$ و نیز $\beta_2$ را تحریک می‌کنند، تاکی‌کاردی، آریتمی‌ها و تشدید آنژین صدری عوارض جانبی دردسرآفرین آن هستند. آثار قلبی ـ عروقی اپی‌نفرین در درمان اتساع عروقی حاد و شوک و نیز برونکواسپاسم ایجاد شده در جریان آنافیلاکسی ارزشمند است اما استفاده آن در آسم با سایر داروهای انتخابی‌تر برای گیرنده $\beta_2$ جایگزین شده است.

**افدرین** بیش از ۲۰۰۰ سال قبل از معرفی به طب غربی در سال ۱۹۲۴، در چین استفاده می‌شد. افدرین به صورت خوراکی بوده، اثر طولانی‌تر، آثار مرکزی بارزتر و قدرت بسیار کمتری دارد. به دلیل ایجاد آگونیست‌های کارآمدتر و انتخابی $\beta_2$ امروزه افدرین تنها برخی مواقع در درمان آسم به کار می‌رود.

**ایزوپروترنول**، یک متسع‌کننده برونشی قدرتمند است با

1- Controllers
2- Ephedrine
3- Isoproterenol
4- Albuterol




**شکل ۲-۲۰.** cAMP اتساع برونشی را پیش می‌برد. مقادیر cAMP داخل سلولی را می‌توان از طریق آگونیست‌های گیرنده $\beta$ آدرنرژیک (که سرعت سنتز آن توسط آدنیلیل سیکلاز را افزایش) می‌دهند یا مهارکننده‌های فسفودی استراز (PDE) مانند تئوفیلین (که سرعت تخریب آن را کاهش می‌دهند) افزایش داد. تنگی برونش‌ها را می‌توان با آنتاگونیست‌های موسکارینی و احتمالاً آنتاگونیست‌های آدنوزین مهار کرد.

اثر غیرانتخابی بر گیرنده $\beta_1$ و $\beta_2$ بوده به گونه‌ای که به دنبال استنشاق میکروآئروسل‌های آن به اندازه ۱۲۰mcg-۸۰ طی ۵ دقیقه حداکثر اتساع برونشی حاصل می‌شود. طول اثر این دارو ۹۰-۶۰ دقیقه است. افزایش میزان مرگ و میر ناشی از آسم در بریتانیا در اواسط دهه ۱۹۶۰، به آریتمی‌های قلبی ناشی از مصرف مقادیر بالای ایزوپروترنول استنشاقی نسبت داده شد. این دارو در حال حاضر به ندرت در درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرد.

## داروهای انتخابی بتا دو

داروهای آگونیست انتخابی گیرنده‌های $\beta_2$ آدرنرژیک مخصوصاً آلبوترول[1]، در حال حاضر پرکاربردترین مقلدهای سمپاتیک در درمان تنگی برونش‌ها در مبتلایان به آسم هستند (شکل ۳-۲۰). این داروها از نظر ساختاری از این جهت با اپی‌نفرین تفاوت دارند که جانشین بزرگتری در گروه آمین داشته و نیز گروه‌های هیدروکسیل در حلقه آروماتیک آن قرار گرفته‌اند. این داروها از راه استنشاقی و خوراکی مؤثرتر بوده و طولانی‌اثرتر از اپی‌نفرین و ایزوپرترنول هستند.

**آلبوترول، تربوتالین[2]، متاپروترنول[3] و پیربوترول[4]** به صورت استنشاقی در دسترسند. از راه استنشاق، این داروها سبب اتساع برونشی معادل با ایزوپروترنول می‌شوند. اتساع برونشی طی ۳۰-۱۵ دقیقه به حداکثر رسیده و ۴-۳ ساعت باقی می‌ماند. تمام این داروها را می‌توان جهت تجویز از طریق نابولایزر دستی در سالین رقیق نمود. از آنجا که ذرات تولیدی در این شیوه بزرگ‌تر از ذرات استنشاقی هستند، مقادیر بیشتری از آن باید تجویز گردد (۵mg-۲/۵ در مقابل ۴۰۰µg-۱۰۰)، اما تأثیر بیشتری مشاهده نمی‌شود. بنابراین این شیوه تنها در بیمارانی که قادر نیستند از شیوه استنشاقی استفاده کنند، به کار می‌رود.

اغلب فرآورده‌های دارویی انتخابی جهت گیرنده $\beta_2$ مخلوطی از ایزومرهای S و R می‌باشند. تنها ایزومر R، گیرنده $\beta$ را فعال می‌کند. از آنجایی که گمان می‌شد، ایزوفرم S باعث تشدید التهاب گردد، فرآورده‌های خالص ایزومری R از آلبوترول، ساخته شده است (لوال‌بوترول[5]). این امر که فرآورده اخیر، اثرات درمانی شگرفی داشته باشد، هنوز به اثبات نرسیده است.

آلبوترول و تربوتالین به صورت قرص نیز در دسترسند. یک قرص ۲ یا ۳ بار در روز، مقدار تجویزی معمول آنها است. عوارض جانبی عمده این داروها از جمله لرزش عضله اسکلتی، عصبانیت و ضعف گهگاه را می‌توان با شروع درمان از نصف مقدار معمول در دو هفته اول، کاهش داد. این راه تجویزی مزیتی بر درمان استنشاقی ندارد و به همین دلیل به ندرت تجویز می‌شود.

1- Albuterol
2- Terbutaline
3- Metaproterenol
4- Pirbuterol
5- Levalbuterol

**شکل ۳-۲۰.** ساختار ایزوپروترنول و چندین آنالوگ انتخابی $\beta_2$

در میان این داروها، تنها تربوتالین جهت تزریق زیرجلدی (۰/۲۵mg) در دسترس است. موارد مصرف این روش مانند اپی‌نفرین زیرجلدی است (آسم شدیدی که نیاز به درمان اورژانسی دارد اما درمان با آئروسل در دسترس نبوده یا مؤثر واقع نشده است) اما باید به یاد داشت که طولانی اثرتربودن تربوتالین بدین معنی است که با تزریق‌های مکرر، آثار تجمعی مشاهده می‌شود. دوزهای بالای تزریقی تربوتالین گاهی در مهار انقباض رحمی ناشی از زایمان زودرس استفاده می‌شود.

نسل جدید آگونیست‌های انتخابی $\beta_2$ طویل‌الاثر، شامل **سالمترول**[1] (آگونیست نسبی) و **فورموترول**[2] (آگونیست کامل) می‌باشد. هر دو دارو آگونیست‌های انتخابی $\beta_2$ قدرتمندی هستند که به دلیل محلولیت در چربی زیاد، طولانی اثر (۱۲ ساعت یا بیشتر) هستند. این ویژگی به آنها اجازه می‌دهد در غلظت‌های بالا در غشای سلولی عضلات صاف حل شوند یا احتمالاً به مولکول‌های اتصالی[3] در مجاورت گیرنده‌های آدرنرژیک متصل شوند. به نظر می‌رسد این داروها با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی برهمکنش کرده و کنترل آسم را بهبود ببخشند. این داروها جهت درمان تک دارویی آسم توصیه نمی‌شوند چرا که هیچگونه عمل ضد التهابی ندارند. یک آگونیست طولانی‌الاثر $\beta$ ایندااکاترول[4]، اولوداترول[5] و ویلانترول[6] روزانه یک بار مصرف می‌شوند، اما در حال تأیید شدن از سوی FDA و به منظور درمان بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) می‌باشند. سایر داروهای آگونیست $\beta$ که در اروپا به تأیید رسیده اما در ایالات متحده آمریکا هنوز تأیید نشده‌اند شامل بامبوترول[7] می‌باشد.

## سمیت‌ها

نگرانی‌هایی در مورد سمیت درمان حاد آسم با عوامل سمپاتومیمتیک استنشاقی، نظیر هایپوکسمی و آریتمی قلبی، وجود دارد. هرچند عمل متسع‌کنندگی آگونیست‌های $\beta_2$ می‌تواند خونرسانی نواحی از ریه که به طور ضعیف تهویه می‌شوند را افزایش داده و به طور گذرا، فشار اکسیژن شریانی ($PaO_2$) را

1- Salmetrol
2- Formoterol
3- Mooring
4- Indacaterol
5- olodaetrol
6- vilanetrol
7- bambuterol

کاهش دهد، اما این اثر معمولاً اندک بوده و ممکن است با مصرف هر داروی متسع‌کننده برونشی دیگری نیز ایجاد شود. به علاوه، اهمیت این اثر بستگی به $PaO_2$ اولیه بیمار دارد. تجویز اکسیژن که در درمان حمله حاد و شدید آسم معمول است، هرگونه نگرانی در این مورد را از بین می‌برد. نگرانی دیگر آن است که درمان با مقادیر معمول آگونیست‌های $\beta$ ممکن است سبب آریتمی‌های قلبی کشنده شود. چنین نظری اثبات نشده می‌رسد. در بیمارانی که جهت درمان آسم شدید اورژانسی مراجعه می‌کنند، نامنظمی‌های ریتم قلبی با بهبود تبادلات گازی تحت تأثیر درمان با متسع‌کننده‌های برونشی تجویز اکسیژن بهبود می‌یابد.

بسیاری از نگرانی‌های موجود در مورد قابلیت ایجاد سمیت در درمان مزمن با آگونیست‌های $\beta$ استنشاقی، با معرفی آگونیست‌های $\beta$ طولانی‌اثر، مرتفع شده است. یکی از این عوارض تاکی‌فیلاکسی ناشی از عملکرد متسع‌کنندگی برونشی آنها بود. کاهش در پاسخ‌های متسع‌کنندگی برونشی در دوزهای پایین درمان با آگونیست‌های $\beta$ می‌تواند چندین روز پس از آغاز درمان بروز کند، اما به هر حال حداکثر اتساع برونشی همچنان با مصرف دوزهای بالاتر قابل دستیابی است. تاکی‌فیلاکسی اصلی‌ترین واکنش بدن نسبت به اثرات مصرف مزمن داروهای $\beta$ آگونیست در حین انقباض برونشی ناشی از ورزش یا آلرژن‌ها است. اما این دیدگاه که این از دست دادن اثرات متسع‌کنندگی و تحمل نسبت به دارو را در بخش عوارض جانبی قرار دهند یا خیر؟ هنوز مورد بحث است.

توقیح واریانت‌های ژنتیکی در گیرنده‌های $\beta$ احتمال بروز متفاوت خطرات عوارض جانبی را در تمام بیماران آسمی را توجیه می‌کند. ا خیراً توجهات بر لوکوس B16 گیرنده‌های $\beta$ معطوف شده است. مطالعات گذشته‌نگر نشان می‌دهند که کارائی درمان منظم با آگونیست‌های استنشاقی $\beta$ جهت کنترل آسم در میان بیماران هوموزیگوس که در این موقعیت آرژنین دارند (ژنوتیپی که در ۱۶ درصد از جمعیت‌های قفقازی و اغلب آفریقایی - آمریکایی) بسیار کاهش می‌یابد. می‌توان چنین برداشت کرد که ممکن است علت گزارش مبنی بر افزایش مرگ‌ومیر ناشی از آسم با استفاده منظم از یک آگونیست $\beta$ طولانی اثر، (در مطالعاتی که روی تعداد بسیار زیادی از بیماران انجام شده است)، وجود یک واریانت ژنتیکی خاص در این افراد باشد (ادامه مطلب را ببینید). اما چندین مطالعات در بررسی درمان LABA، تفاوت‌های در زمینه واریانت‌ها لوکوس B19 نشان داده که علت تفاوت در نوع پاسخدهی به درمان، تفاوت در واریانت Arg/Gly است. یک مطالعه در بیماران COPD نشان داده که مصرف منظم سالمترول خطر تشدید آسم را در بیماران هوموزیگوس ژن B16 تشدید می‌کند. اما اهمیت واریانت‌های ژنتیکی لوکوس B16 در گیرنده $\beta$ همچنان ناشناخته است. به نظر می‌رسد که پیشرفت‌های آینده در درمان آسم موجب شود تا درمان این بیماری به‌صورت فردی و باتوجه به ویژگی‌های فردی ژنتیکی هر شخص باشد.

## داروهای متیل گزانتین

**تئوفیلین**[1]، **تئوبرومین**[2] و **کافئین**[3] ۳ متیل گزانتین مهم هستند. منبع عمده آنها به ترتیب چای، کاکائو و قهوه می‌باشد. مصرف تئوفیلین از درمان‌های اصلی آسم بوده که به دلیل مصرف آگونیست‌های استنشاقی آدرنوسپتور در درمان آسم حاد و یا عوامل ضدالتهابی در درمان آسم مزمن، مضرف آن کاهش یافته است. علت دیگر کاهش مصرف این داروها سمیت ناشی از آن بوده که این سمیت شامل تهوع، استفراغ، لرزش و آریتمی است. همچنین نیاز به مانیتورینگ سطح سرمی متیل گزانتین‌ها ضروری است زیرا پنجره درمانی آن بسیار باریک است. این مانیتورینگ در تمام افراد تحت درمان با هر نوع متابولیسم ضروری است.

### شیمی

همانطور که در ادامه نشان داده شده (شکل ۴-۲۰) تئوفیلین ۱و۳- دی متیل گزانتین، تئوبرومین ۳و۷- دی متیل گزانتین و کافئین ۱و۳و۷- تری‌متیل گزانتین است. یک فرآورده تئوفیلین که به طور رایج در مصارف درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرد، **آمینوفیلین**[4] (تئوفیلین ـ اتیلن دی آمید) است. فارماکوکینتیک تئوفیلین در ادامه مطلب شرح داده شده است. (کاربرد بالینی متیل گزانتین را ببینید). محصولات متابولیسمی آنها که گزانتین‌هایی هستند که تا حدودی دمتیله شده‌اند (نه اسید اوریک)، در ادرار دفع می‌گردند.

### مکانیسم عمل

مکانیسم‌های متعددی برای اعمال متیل گزانتین‌ها پیشنهاد شده است اما هیچ یک به طور قطعی اثبات نشده‌اند. در مطالعات خارج از بدن نشان داده شده است که این داروها در غلظت‌های بالا،

1- Theophyline
2- Theobromine
3- Caffeine
4- Aminophyline

**شکل ۴-۲۰.** ساختار تئوفیلین و سایر متیل گزانتین‌ها.

تعدادی از اعضا خانواده آنزیم فسفودی استراز (PDE) را مهار می‌کنند (شکل ۲-۲۰). این مهار منجر به بالارفتن غلظت AMP حلقوی (cAMP) و در بعضی بافت‌ها و cGMP داخل سلولی می‌شود. cAMP مسئول اعمال سلولی بسیار گسترده‌ای است. از جمله تحریک کارکرد قلب، شل‌شدن عضلات صاف، و کاهش فعالیت ایمنی و التهابی سلول‌های خاص (اعمال به cAMP اثرات مذکور محدود نمی‌شود).

از بین تمام ایزوفرم‌های PDE به نظر می‌رسد که مهار PDE3 در شل شدن عضلات صاف راه‌های هوایی و مهار PDE4 در مهار ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها دخیل بوده که سبب کاهش مهاجرت و فعال شدن سلول‌های التهابی می‌شود. این اثرات ضدالتهابی حتی در دوزهای پایین‌تری نسبت به آنچه که موردنیاز برای اتساع برونشی موردنیاز است کسب می‌شود.

در تلاش برای کاهش عوارض و در عین حال حفظ کارآیی درمانی این داروها، مهارکننده‌های انتخابی ایزوفرم‌های مختلف $PDE_4$ به وجود آمده‌اند، ولی پس از آن که مطالعات بالینی ایجاد عوارضی چون تهوع، سردرد، و اسهال را با این عوامل ذکر کردند، مصرف آنها قطع شد و تجویز آنها تنها به دوزهای پایین‌تر از دوزاژ درمانی، محدود گردید. اما دارویی به نام **روفلومیلاست**[1] که اخیراً توسط سازمان دارو و غذا (FDA) جهت درمان COPD به تأئید رسیده است. اما برای درمان آسم به تأئید نرسیده است.

مکانیسم پیشنهادی دیگر، مهار گیرنده‌های آدنوزین سطح سلول است. این گیرنده‌ها فعالیت آدنیلیل سیکلاز را تعدیل می‌کنند و نشان داده شده است که آدنوزین سبب انقباض عضلات صاف ایزوله راههای هوایی و آزادشدن هیستامین از ماست سل‌های راههای هوایی می‌شود. با این وجود نشان داده شده است که مشتقات گزانتین فاقد اثر آنتاگونیسم آدنوزین (مانند انپروفیلین[2]) ممکن است در مهار تنگی برونش‌ها در مبتلایان به آسم کارایی داشته باشند.

بعضی مطالعات معتقدند که تأثیر تئوفیلین طی یک مکانیسم عمل سوم یعنی افزایش داستیلاسیون هیستون می‌باشد. استیلاسیون هسته هیستون جزء ضروری فعال شدن رونویسی از ژن‌های التهابی می‌باشد. کورتیکواستروئیدها حداقل تا حدی از طریق فراخوانی داستیلاز هیستون به محل رونویسی ژن‌های التهابی عمل می‌نمایند و این همان اثری است که طی تجویز دوزهای کم تئوفیلین، افزایش می‌یابد. چنین برهمکنشی، احتمالاً توجیه‌کننده این امر است که چگونه تجویز دوز کم تئوفیلین، اثرات مفید درمانی کورتیکواستروئیدها را افزایش می‌دهد. در واقع بعضی از کارآزمایی‌های بالینی از این اعتقاد که درمان با تئوفیلین در بازگرداندن پاسخدهی بیماران مبتلا به آسم سیگاری و یا مبتلا به اقسامی از COPD به کورتیکواستروئیدها مؤثر می‌باشد، حمایت می‌کنند. تئوفیلین همچون درمان با LABA و ICS در درمان افراد مبتلا به آسم و COPD مؤثر است.

## فارماکودینامیک

متیل گزانتین‌ها بر سیستم عصبی مرکزی، کلیه، عضلات قلبی و اسکلتی و نیز عضلات صاف اثر می‌گذارند. از ۳ داروی این دسته، تئوفیلین بر عضلات صاف از همه انتخابی‌تر عمل می‌کند در حالی که کافئین اثرات مرکزی بارزتری اعمال می‌کند.

### A. اثرات دستگاه عصبی مرکزی

متیل گزانتین‌ها، به خصوص کافئین در مقادیر کم و متوسط با افزایش هوشیاری و رفع خستگی سبب برانگیختگی قشری خفیف می‌شوند. کافئین موجود در نوشیدنی‌ها (مثلاً ۱۰۰mg در یک فنجان قهوه) جهت ایجاد عصبانیت و بی‌خوابی در افراد حساس و ایجاد اتساع برونشی خفیف در مبتلایان به آسم کافی است. مقادیر بالاتر که برای اتساع برونشی مؤثرتر مورد نیازند به طور معمول سبب عصبانیت و لرزش در برخی از بیماران می‌شوند. مقادیر بسیار بالای این داروها (مصرف بیش از حد به

1- Roflumilast 2- Enprofylline

طور اتفاقی یا به قصد خودکشی) سبب تحریک بصل‌النخاع و تشنج شده و ممکن است به مرگ بیانجامد.

**B. اثرات قلبی ـ عروقی**

متیل گزانتین‌ها اثرات کرونوتوپیک و اینوتروپیک مثبت دارند. در غلظت‌های پایین به نظر می‌رسد این آثار ناشی از مهار پیش سیناپسی گیرنده‌های آدنوزین در اعصاب سمپاتیک باشد که سبب افزایش رهاسازی کاتکولامین‌ها در پایانه‌های عصبی می‌شود، غلظت‌های بالاتر (بیش از ۱۰μmol/L یا ۲mg/L) که با مهار فسفودی‌استراز و افزایش cAMP همراهند ممکن است منجر به افزایش ورود کلسیم شوند. در غلظت‌های بسیار بالاتر (بیش از ۱۰۰μmol/L) ذخیره کلسیم توسط شبکه سارکوپلاسمی مختل می‌شود.

تظاهرات بالینی این آثار قلبی ـ عروقی در افراد مختلف، متفاوت است. مصرف مقادیر معمول کافئین و دیگر نوشیدنی‌های حاوی متیل‌گزانتین، معمولاً سبب تاکی‌کاردی خفیف، افزایش برون‌ده قلبی و افزایش مقاومت محیطی شده و فشارخون اندکی بالا می‌رود. در افراد حساس، مصرف چند فنجان قهوه ممکن است منجر به آریتمی شود. این عوامل در مقادیر زیاد، عضلات صاف عروقی را شل می‌کنند (البته به جز عروق خونی مغز که در آنجا ممکن است منجر به انقباض شوند).

متیل گزانتین‌ها ویسکوزیته خون را کاهش داده و ممکن است تحت شرایط خاص جریان خون را بهبود بخشند. مکانیسم این اثر به خوبی مشخص نشده است اما در درمان لگنش متناوب توسط **پنتوکسی‌فیلین**[1] (یک داروی متیل گزانتینی)، از آن بهره می‌گیرند.

**C. اثرات گوارشی**

متیل گزانتین‌ها، ترشح اسید معده و آنزیم‌های گوارشی را تحریک می‌کنند. با این وجود، حتی قهوه فاقد کافئین نیز اثر محرک قدرتمندی بر ترشح دارد که نشان می‌دهد عامل ترشحی اصلی در قهوه، کافئین نیست.

**D. اثرات کلیوی**

متیل گزانتین‌ها به خصوص تئوفیلین ـ مدرهای ضعیفی هستند. این اثر ممکن است هم افزایش تراوش گلومرولی و هم کاهش بازجذب سدیم از لوله‌ها را شامل می‌شود. این اثر دیورتیک به اندازه‌ای نیست که از نظر درمانی مفید باشد.

**E. اثرات اعمال شده بر عضلات صاف**

اتساع برونشی ناشی از متیل گزانتین‌ها، اثر درمانی عمده آنها در آسم می‌باشد. تحمل ایجاد نمی‌شود اما عوارض جانبی به خصوص در سیستم عصبی مرکزی ممکن است مقدار مصرفی آنها را محدود کنند (ادامه مطلب را ببینید). این عوامل علاوه بر تأثیرشان بر عضلات صاف راههای هوایی (در غلظت‌های مناسب) آزادسازی هیستامین ناشی از آن آنتی‌ژن از بافت ریه را نیز مهار می‌نمایند. اثر آنها بر انتقال مخاطی ـ مژه‌ای مشخص نشده است.

**F. اثرات اعمال شده بر عضله اسکلتی**

اعمال تنفسی متیل گزانتین‌ها ممکن است محدود به راههای هوایی نباشد. زیرا این عوامل در خارج از بدن انقباضات عضله اسکلتی ایزوله را نیز تقویت کرده و در مبتلایان به COPD، خستگی دیافراگم را رفع می‌کنند. این اثر بر عملکرد دیافراگم (به جای اثر بر مرکز تنفسی) ممکن است مسئول توانایی تئوفیلین در بهبود پاسخ تهویه‌ای به هیپوکسی و از بین‌بردن تنگی نفس حتی در بیماران با انسداد برگشت‌ناپذیر راههای هوایی باشد.

## کاربردهای بالینی

در میان گزانتین‌ها، تئوفیلین مؤثرترین متسع‌کننده برونشی است و مکرراً نشان داده شده است که هم انسداد راههای هوایی را در آسم حاد برطرف می‌کند و هم شدت علائم و زمان غیبت از کار یا مدرسه را در آسم مزمن کاهش می‌دهد. باز تئوفیلین، تنها اندکی محلول در آب است بنابراین در قالب‌ها نمک‌هایی که حاوی مقایر مختلفی باز تئوفیلین هستند مورد استفاده قرار می‌گیرد. اغلب فرآورده‌های آن به خوبی از دستگاه گوارشی جذب می‌شوند اما جذب شیاف‌های رکتال چندان قابل اتکا نبوده است. فرآورده‌های آهسته‌رهش بسیار زیادی موجود است و می‌تواند سطح خونی درمانی را برای مدت ۱۲ ساعت یا بیشتر فراهم کنند.

مزایای این فرآورده‌ها عبارتند از: کاهش دفعات تجویز دارو، نوسان کمتر در سطح خونی تئوفیلین و در بسیاری از موارد درمان مؤثرتر برونکواسپاسم شبانه.

تئوفیلین تنها باید در جایی مورد استفاده قرار گیرد که امکانات اندازه‌گیری سطح خونی تئوفیلین موجود است. زیرا این دارو، پنجره درمانی باریکی داشته و آثار درمانی و سمی آن با سطح خونی دارو ارتباط دارند. بهبود عملکرد ریوی با غلظت

1- Pentoxyfilline

پلاسمایی در محدوده ۲۰mg/L–۵ حاصل می‌شود. بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، ناراحتی شکم، سردرد و اضطراب در غلظت ۱۵mg/L در برخی از بیماران رخ داده و در غلظت‌های بالاتر از ۲۰mg/L شایع می‌باشد. سطوح بالاتر (۴۰mg/L <) می‌توانند سبب تشنج یا آریتمی شود که ممکن است قبل از آنها هیچ گونه علامت هشداردهنده گوارشی یا عصبی رخ نداده باشد.

کلیرانس تئوفیلین از پلاسما بسیار متغیر است. تئوفیلین توسط کبد متابولیزه می‌شود بنابراین، مقادیر معمولی دارو ممکن است در مبتلایان به بیماری کبدی، غلظت‌های سمی ایجاد کند. بالعکس، کلیرانس تئوفیلین ممکن است با القای آنزیم‌های کبدی حاصل از سیگارکشیدن یا تغییر رژیم غذایی افزایش یابد. در بالغین سالم، کلیرانس متوسط پلاسمایی، ۰/۶۹mL/kg/min است. سرعت کلیرانس دارو در کودکان بیشتر است (۱/۵mL/kg/min–۱). آهسته‌ترین سرعت کلیرانس پلاسمایی در نوزادان و شیرخواران کوچک‌تر مشاهده می‌شود (فصل ۶۰ را ببینید). حتی با تغییر مقادیر نگهدارنده جهت تصحیح عوامل مذکور، باز هم غلظت پلاسمایی دارو بسیار متفاوت است.

مصرف تئوفیلین به عنوان درمان نگهدارنده به تنهایی یا همراه با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، کنترل طولانی مدت آسم را بهبود می‌بخشد. این دارو ارزان بوده و می‌تواند به صورت خوراکی مصرف شود. با این وجود، به اندازه‌گیری گهگاه سطح پلاسمایی دارو نیز نیاز است، همچنین این داروها اغلب عوارض نامطلوب (به خصوص بی‌خوابی) نیز ایجاد می‌کند. مصرف بیش از حد اتفاقی یا عمده این دارو منجر به عوارض شدید یا مرگ می‌شود. در درمان خوراکی با فرآورده‌هایی که دارو را فوراً آزاد می‌کنند، مقدار تجویزی معمول ۴mg/kg–۳ هر ۶ ساعت است. تغییر مقدار مصرفی طی ۲–۱ روز ثبات جدیدی در غلظت تئوفیلین ایجاد می‌کند. بنابراین مقدار تجویزی را می‌توان به فاصله ۳–۲ روز افزایش داد تا جایی که غلظت پلاسمایی درمانی (۲۰mg/L–۱۰) حاصل شود یا تا زمانی که اثرات جانبی افزایش یابند.

توسعه متسع‌کننده‌های بسیار مؤثر (آگونیست‌های انتخابی $\beta_2$ آدرنرژیک) و داروهای ضد التهابی بسیار مؤثر (ICS) با عوارض جانبی بسیار کم سبب کاهش مصرف بالینی تئوفیلین شده است. به‌طور تیپیکال تئوفیلین به ندرت به عنوان درمان مونوتراپی و غالباً به صورت درمان کمکی با سایر عوامل به ویژه ICS، در شرایطی که به تنهایی ناکارآمد باشند، مصرف شوند.

## داروهای ضدموسکارینی

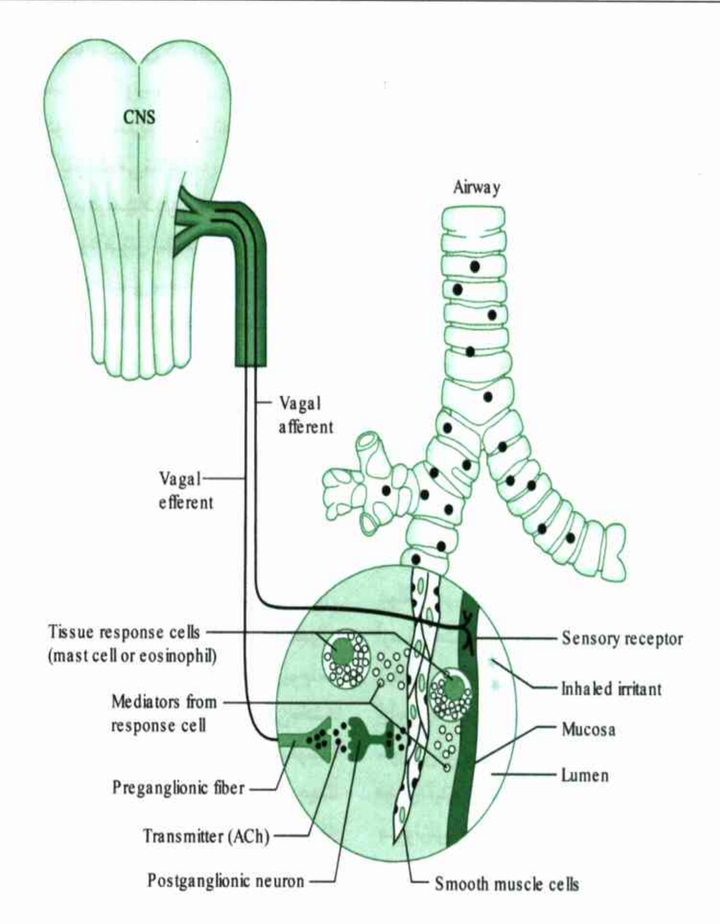
مشاهده مصرف برگ‌های Datura Stramonium جهت درمان آسم در هند منجر به کشف اثر آتروپین (یک مهارکننده رقابتی قوی استیل کولین در سطح گیرنده‌های "موسکارینی" پس عقده‌ای) به عنوان یک متسع کننده برونش شد. توجه به ارزش بالقوه داروهای ضد موسکارینی زمانی افزایش یافت که اهمیت اعصاب واگ در پاسخ‌های برونکواسپاستیک حیوانات آزمایشگاهی که نشان داده شده که ایپراتروپیوم که یک آنالوگ قدرتمند آتروپین است با تجویز به فرم آئروسل به طور ضعیف جذب شده و در نتیجه فاقد آثار شبه آتروپین سیستمیک بوده است، ساخته شد.

### مکانیسم عمل

آنتاگونیست‌های موسکارینی به طور رقابتی اثرات استیل کولین در سطح گیرنده‌های موسکارینی را مهار می‌کنند (فصل ۸ را ببینید). استیل کولین در راههای هوایی از پایانه وابران اعصاب واگ آزاد شده و آنتاگونیست‌های موسکارینی انقباض عضلات صاف راههای هوایی و افزایش ترشح مخاط در پاسخ به فعالیت واگ را مهار می‌کنند (شکل ۵–۲۰). جهت مهار پاسخ عضلات صاف راه‌های هوایی به تحریک غیر موسکارینی غلظت‌های بسیار بالای دارو (بیش از آنچه حتی با حداکثر درمان حاصل می‌شود) مورد نیاز است. انتخابی‌بودن آنتاگونیست‌های موسکارینی، مسئول سودمندی آن‌ها به عنوان ابزار تحقیقاتی، در بررسی نقش مسیرهای پاراسمپاتیک در پاسخ‌های برونشی، است اما سودمندی آنها در پیشگیری از برونکواسپاسم را محدود می‌کند. داروهای ضد موسکارینی، در مقادیر تجویز شده تنها بخشی از پاسخ برونش‌ها را که به واسطه گیرنده‌های موسکارینی صورت می‌گیرد را مهار می‌کند. این پاسخ بسته به نوع محرک متفاوت است و به نظر می‌رسد پاسخ افراد مختلف به یک محرک نیز متغیر باشد.

### کاربردهای بالینی

داروهای ضد موسکارینی، متسع‌کننده‌های برونشی مؤثری هستند. حتی زمانی که آتروپین، سردسته آنتاگونیست‌های موسکارینی، به گردش خون جذب شده و از سد خونی عبور می‌کند باز هم مؤثر خواهد بود. از متسع‌کننده‌های برونشی اصلی‌تر که سمیت کمتری از لحاظ کلی دارند (زیرا جذب سیستمیک کمتری دارند) می‌توانند به مشتقات آتروپینی با




**شکل ۵-۲۰.** مکانیسم‌های پاسخ به محرک‌های استنشاقی. نمای میکروسکوپی یک مقطع عرضی از جداره راههای هوایی همراه با پایانه‌های حسی منشعب شونده واگ در مجاور لومن نشان داده شده‌اند. مسیرهای آوران در اعصاب واگ به سیستم عصبی مرکزی (CNS) رفته و مسیرهای وابران از سیستم عصبی مرکزی به عقده‌های وابران می‌روند. الیاف پس عقده‌ای استیل کولین (ACh) آزاد می‌کنند که به گیرنده‌های موسکارینی واقع بر سطح عضلات صاف راه‌های هوایی متصل می‌شوند. مواد استنشاقی ممکن است با مکانیسم‌های احتمالی متعدد تنگی برونشی را برانگیزند. اول این که ممکن است آزادشدن واسطه‌های شیمیایی از ماست‌سل‌ها را تحریک کنند. دوم ممکن است گیرنده‌های آوران را تحریک کرده و باعث شروع رفلکس تنگی برونش‌ها یا آزاد شدن تاکی‌کینین (مثلاً ماده P) می‌گردد که مستقیماً انقباض عضلات صاف را تحریک می‌کند.

آمین‌های نوع چهارم نام بود. انتخابی‌بودن اثر آتروپین با تجویز دارو به صورت استنشاقی یا با استفاده از یک مشتق ۴ ظرفیتی انتخابی‌تر آمونیوم به نام **ایپراتروپیوم بروميد**[1] افزایش می‌یابد. ایپراتروپیوم، از راه (استنشاقی) می‌تواند در مقادیر بالا تجویز شود زیرا جذب اندکی داشته و به راحتی وارد سیستم عصبی مرکزی نمی‌شود. مطالعات انجام شده با این دارو نشان داده‌اند که درجه درگیری مسیرهای پاراسمپاتیک در پاسخ‌های برونشی، در افراد مختلف متفاوت است. در بعضی، تنگی برونش‌ها به طور مؤثری مهار می‌شود و در سایرین این مهار متوسط است. شکست مقادیر بالاتر این آنتاگونیست موسکارینی در مهار پیش‌تر پاسخ برونشی در این افراد، بیانگر دخیل‌بودن مکانیسم‌های دیگری به جز مسیرهای رفلکسی پاراسمپاتیک در این پاسخ‌ها است.

با این وجود، حتی در افرادی که از داروهای ضدموسکارینی کمترین سود را می‌برند، ارزش بالینی بالقوه‌ای وجود دارد، چرا که اتساع برونش‌ها و مهار نسبی تنگی برونشی در این افراد برانگیخته می‌شود. داروهای ضدموسکارینی در بیمارانی که دچار عدم تحمل به داروهای آگونیست $\beta$ هستند نیز ارزشمندند. گرچه

1- Ipratropium bromide

به نظر می‌رسد داروهای ضدموسکارینی در رفع برونکواسپاسم آسم، اندکی تأثیر کمتری نسبت به آگونیست‌های $\beta$ داشته باشند، اضافه نمودن ایپراتروپیوم در آسم شدید حاد، اتساع برونشی حاصل از آلبوترول نبولیزه را تقویت می‌نماید.

به نظر می‌رسد ایپراتروپیوم در مبتلایان به COPD که یک جزء نسبتاً برگشت‌پذیر دارند نیز، مؤثر باشد. **تیوتروپیوم**[1] و **آکلیدینیوم**[2] که یک داروی آنتی‌موسکارینی انتخابی و طویل‌الاثر است، جهت درمان COPD تایید شده است. این دارو با تمایل یکسانی به هر سه گیرنده $M_1$، $M_2$ و $M_3$ متصل می‌شود ولی از گیرنده $M_2$ که بر انتهای اعصاب وابران قرار دارد، سریع‌تر جدا می‌شود. این بدان معناست که آنها مهار رهاسازی استیل کولین با واسطه گیرنده $M_2$ را مهار نمی‌کنند و بنابراین از خاصیت انتخابی بودن خود سود می‌برند. این دارو به صورت استنشاقی مصرف می‌شوند دوز منفرد 18mcg تیوتروپیوم طول دوره اثر ۲۴ ساعتی دارد در حالی که استنشاق 400mcg از آکلینیدیوم طول دوره اثر ۱۲ ساعته داشته و به صورت ۲ بار در روز مصرف می‌شود. نشان داده شده است که استنشاق روزانه تیوتروپیوم، نه تنها ظرفیت عملکردی مبتلایان به COPD را بهبود می‌بخشد بلکه تعداد حملات آن را نیز کاهش می‌دهد و تیوتروپیوم توسط FDA به منظور درمان COPD به تأیید رسیده است، اما جهت درمان آسم مجوزی دریافت نکرده است اخیراً نشان داده است که افزودن تیوتروپیوم به یک آگونیست $\beta$ طولانی‌الاثر، در بیماران مبتلا به آسم که به تنهایی از مصرف کورتیکوستروئید سود نمی‌برند، مفید خواهد بود.

# کورتیکواستروئیدها

## مکانیسم عمل

کورتیکواستروئیدها، از سال ۱۹۵۰ در درمان آسم به کار گرفته شده‌اند و تصور می‌شود کارآیی آن‌ها ناشی از اثر ضدالتهابی باشد که بخشی از آن به واسطه مهار تولید سیتوکین‌های التهابی است (فصل ۳۹ را ببینید). کورتیکواستروئیدها مستقیماً عضلات صاف راههای هوایی را شل نمی‌کنند بلکه واکنش‌پذیری برونش‌ها را کاهش می‌دهند و در صورت مصرف منظم، تعداد حملات آسم را نیز می‌کاهند. بخشی از اثر آن‌ها در انسداد راههای هوایی ممکن است به علت انقباض عروق پرخون در مخاط برونش‌ها و تقویت آثار آگونیست‌های گیرنده $\beta$ باشد اما مهم‌ترین عمل آن‌ها مهار ارتشاح راه‌های هوایی توسط لنفوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست سل‌ها می‌باشد. فواید درمان گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران مبتلا به آسم از سال ۱۹۵۰ به تأیید رسیده است. اما متأسفانه به دلیل عوارض جانبی و سمیت ناشی از آن تنها در شرایطی که نیاز فوری به آن باشد، نظیر مواقعی که بیمار آسم مزمن باشد از آن مصرف می‌شود. ساخت بکلومتازون در سال ۱۹۷۰ که به عنوان یک گلوکوکورتیکوئید استنشاقی مورد مصرف قرار گرفته است شاخص‌ترین، پیشرفت داروهای کورتونی بوده است. این دارو در دوزهای بالا قادر به نفوذ به مخاط برونشی (بافت هدف) و بدون نفوذ به جریان خون است. توسعه ICSها درمان آسم ملایم و متوسط را دگرگون نموده است، این نوع آسم به تنهایی با آلبوترول درمان می‌شود که در صورت نیاز می‌توان از کورتون‌ها بهره برد.

## کاربردهای بالینی

مطالعات بالینی بر روی کورتیکواستروئیدها نشان می‌دهند که این عوامل در بهبود تمام معیارهای کنترل آسم (شدت علائم، آزمایشات قطر راههای هوایی و واکنش‌پذیری برونش‌ها، تعداد حملات و کیفیت زندگی) مؤثرند. به علت عوارض جانبی شدید در صورت استفاده مزمن، کورتیکواستروئیدهای خوراکی و تزریقی در بیمارانی استفاده می‌شوند که به درمان فوری نیاز دارند، یعنی کسانی که با مصرف متسع‌کننده‌های برونشی به طور کامل بهبود نیافته یا با وجو درمان نگهدارنده دچار تشدید علائم شده‌اند. درمان منظم یا "کنترل‌کننده" با فرم آئروسل کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ICS ادامه می‌یابد.

درمان فوری اغلب با 30-60mg/d پردنیزون خوراکی یا 1mg/kg متیل پردنیزولون داخل وریدی هر ۱۲-۶ ساعت آغاز می‌شود. مقدار تجویزی روزانه با بهبود انسداد راههای هوایی کاهش می‌یابد. در اغلب بیماران درمان سیستمیک با کورتیکواستروئیدها را می‌توان پس از ۱۰-۵ روز قطع نمود اما در سایر بیماران ممکن است با کاهش مقدار مصرفی جهت پایین آوردن سطح پلاسمایی دارو، علائم بدتر شوند.

مصرف کورتیکواستروئیدها به فرم آئروسل مؤثرترین راه اجتناب از عوارض جانبی سیستمیک آنهاست. با معرفی کورتیکواستروئیدهایی چون **بکلومتازون**[3]، **بودزونید**[4]، **سیکلزونید**[5]، **فلونیزولید**[6]، **فلوتیکازون**[7]، **مومتازون**[8] و

1- Tiotropium
2- aclidinium
3- Beclomethasone
4- Budesonide
5- Ciclesonide
6- Flunisolide
7- Fluticasone
8- Monetasone

تریامسینولون[1]، می‌توان کورتیکواستروئیدها را با حداقل جذب سیستمیک به راههای هوایی رساند. مصرف بکلومتازون به صورت چهار پاف دو بار در روز (۸۰۰mcg/d) در کنترل آسم حدوداً معادل ۱۵mg/d–۱۰ پردنیزون خوراکی است اما با آثار سیستمیک بسیار کم‌تر. در حقیقت یکی از موارد احتیاط در تغییر درمان بیمار از کورتیکواستروئیدهای خوراکی به استنشاقی (ICS)، قطع تدریجی درمان خوراکی است تا از نارسایی آدرنال اجتناب شود. در بیمارانی که علی‌رغم استنشاق مقادیر استاندارد آئروسل‌های یک کورتیکواستروئید نیاز به ادامه درمان با پردنیزون دارند، مقادیر بالاتر دارو به نظر مؤثرتر می‌رسند، مقدار مصرف بالای استنشاقی فلوتیکازون و سیکلزونید به عنوان مثال جهت قطع تدریجی درمان مزمن با پردنیزون مؤثر شناخته شده است. گرچه این مقادیر بالای استروئیدهای استنشاقی ممکن است سبب سرکوب آدرنال شوند، اما خطر سیستمیک ناشی از مصرف مزمن آنها در مقایسه با کورتیکواستروئیدهای خوراکی قابل اغماض است.

یک مشکل ویژه فرم استنشاقی کورتیکواستروئیدهای موضعی، بروز کاندیدیاز دهانی حلقی است. خطر این عارضه با قرقره‌کردن آب پس از هر بار استنشاق دارو، کاهش می‌یابد. سیکلزونید[2] ICSای است که اخیراً به تأیید رسیده است که یک پیش‌دارو بوده که توسط استراز برونشی به فرم فعال تبدیل شده و در درمان آسم مؤثر بوده و موجب بروز کاندیدیازیس نمی‌شود. خشونت صدا نیز حاصل اثر موضعی مستقیم کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر تارهای صوتی است. اگرچه که بخش عظیمی از دوزهای استنشاقی در بخش‌های دهانی - حلقی رسوب نموده یا بلعیده می‌شود اما کورتیکواستروئیدهای استنشاقی دچار پدیده متابولیسم گذر اول در کبد شده و منجر به سایر عوارض دارویی نمی‌شود. با این وجود مصرف مزمن این داروها خطر بروز پوکی استخوان و آب مروارید را افزایش می‌دهند. نشان داده شده است که درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کودکان، سرعت رشد را با چیزی حدود ۱ سانتی‌متر پس از سال اول درمان کند، می‌کند اما پس از آن بر رشد بی‌تأثیر است بنابراین اثرات آن در این زمینه اندک است. اما به نظر می‌رسد این اثر گذرا باشد. البته آسم خود نیز بلوغ را به تأخیر می‌اندازد و نیز هیچ شاهدی دال بر این که درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر قد بالغین تأثیر می‌گذارد، وجود ندارد.

به دلیل کارآیی و بی‌خطری کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، راهنمایی‌های ملی و بین‌المللی تجویز آنها را برای بیمارانی که نیازمند دارویی بیش از آگونیست‌های $\beta$ استنشاقی هستند، تأیید می‌کنند. این درمان به مدت ۱۰ تا ۱۲ هفته ادامه یافته و پس از رفع علائم قطع می‌شود. در بسیاری از بیماران علائم آسم ظرف مدت چند هفته پس از توقف درمان باز می‌گردد، حتی در بیمارانی که به مدت ۲ سال یا بیشتر از این داروها مصرف می‌نموده‌اند، مطالعه آینده‌نگر وابسته به کنترل نشان داده که کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در کودکان نابالغ علائم آسم را بهبود بخشیده، عملکرد ریوی را تقویت نموده و تشدید حملات آسم را و تعداد آن را ظرف طی مدت ۲ سال کاهش داده است. اما به هر حال ۳ ماه پس از پایان مصرف علائم هیچ تغییری نداشت. کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به عنوان داروی تحت کنترل تنها در آسم طولانی‌مدت مؤثر هستند.

نگرش دیگر جهت کاهش خطرات استفاده طولانی از این داروها، مصرف کورتیکوستروئیدهای استنشاقی (ICS) به صورت متناوب (هنگام شعله‌ور شدن علایم آسم) می‌باشد. مصرف استنشاقی یک کورتیکواستروئید استنشاقی به همراه هر کدام از آگونیست‌های $\beta$(برای مثال استنشاق بکلومتازون در هر استنشاق آلبوترول) و یا مصرف یک دوره ۱۰–۵ روزه، دوبار در روز از داروی بودزونید یا بکلومتازون هنگامی که شدت علائم آسم در بزرگسالان و کودکان مبتلا به آسم خفیف و متوسط به همان میزان درمان منظم روز باشد. توسط راهنمای کنترل آسم توصیه شده است.

## کرومولین و ندوکرومیل

سدیم کرومیل (دی‌سدیم کروموگلیکات)[3] و سدیم ندوکرومیل[4] جهت درمان آسم در کودکان مورد استفاده قرار می‌گرفتند، اما امروزه با سایر داروهای که از لحاظ قدمت نیز مورد توجه بوده‌اند، جایگزین شده‌اند. این دو دارو حلالیت‌کمی داشته و از دستگاه گوارش جذب ضعیفی دارند و بایستی به صورت پودرهای بسیار ریز و سوسپانسیون‌های بسیار ریز مصرف می‌شود. این داروها هیچ تأثیری بر تونوسیته عضلات صاف راههای هوایی نداشته و در رفع برونکواسپاسم ناشی از آسم بی‌تأثیرند. این داروها تنها جهت پروفیلاکسی ارزشمندند.

1- Triamcinolone　　2- ciclesonide
3- Cromolyn sodium (disodium cromoglycate)
4- Nedocromil sodium

$$Na^{+}\,^{-}OOC\text{-chromone}\text{-}OCH_2CH(OH)CH_2O\text{-chromone-}COO^{-}Na^{+}$$

**Cromolyn sodium**

$$Na^{+}\,^{-}OOC\text{-}(N\text{-}H_3CCH_2)\text{-pyranoquinoline}(CH_2CH_2CH_3)\text{-}COO^{-}Na^{+}$$

**Nedocromil sodium**

## مکانیسم عمل

کرومولین و ندوکرومیل دارای مکانیسم عمل مشترکی می‌باشند. این مکانیسم، تغییر در کانال‌های کلر تأخیری در غشأ سلول‌ها و نهایتاً مهار در فرآیند فعال‌شدن سلول‌هاست. تصور می‌شود این اثر بر اعصاب راه‌های هوایی مسئول اثرات ندوکرومیل در مهار سرفه، در سلول‌های ماست سل و ائوزینوفیل، و همچنین مهار پاسخ زودرس به چالش آنتی‌ژن در سطح ماست سل‌ها و مهار پاسخ التهابی به استنشاق آلرژن‌ها در سطح ائوزینوفیل‌ها باشد.

## کاربردهای بالینی

طبق کارآزمایی‌های بالینی کوتاه مدت، درمان قبلی با کرومولین یا ندوکرومیل، تنگی برونشی ناشی از استنشاق آلرژن، ورزش، دی‌اکسید گوگرد و بسیاری از علل آسم شغلی را مهار می‌کند. اثر حفاظتی سریع این درمان تک دارویی، کرومولین را جهت تجویز اندکی قبل از ورزش یا پیش از مواجهه اجتناب‌ناپذیر با یک آلرژن سودمند می‌سازد.

هر دو عامل در صورت مصرف منظم (دو تا چهار پاف دو تا چهار بار در روز) در مبتلایان به آسم مزمن (غیرفصلی)، به میزان متوسط اما چشمگیری، شدت علائم و نیاز به داروهای متسع‌کننده برونشی‌ها به ویژه در بیماران جوان مبتلا به آسم را کاهش می‌دهند. این داروها در مقایسه با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ICS، نه تنها قدرت کمتری داشته و تأثیر آن‌ها نیز کم‌تر قابل پیش‌بینی است. در حال حاضر، تنها راه تعیین این که یک بیمار پاسخ خواهد داد یا خیر، درمان به مدت ۴ هفته است.

محلول کرومولین و ندوکرومیل در کاهش علائم التهاب بینی ـ ملتحمه‌ای آلرژیک[1] نیز مفید است. استعمال محلول از طریق اسپری بینی یا قطره چشمی چندین بار در روز، در حدود ۷۵٪ بیماران حتی طی حداکثر آلودگی فصلی مؤثر است.

از آنجا که این داروها به میزان اندکی جذب می‌شوند عوارض جانبی آنها خفیف بوده و محدود به محل‌های تجویز آنهاست. این عوارضی، علائم خفیفی چون تحریک گلو، سرفه و خشکی دهان و به ندرت احساس فشار روی قفسه سینه و خس‌خس را در بر می‌گیرند و بعضی از این علائم با استنشاق یک آگونیست گیرنده $\beta_2$ آدرنرژیک قبل از کرومولین یا ندوکرومیل قابل پیشگیری هستند. عوارض جانبی جدی نادرند. درماتیت برگشت‌پذیر، التهاب ماهیچه‌ها با دستگاه گوارش در کمتر از ۲٪ بیماران رخ می‌دهد. موارد بسیار کمی از ارتشاح ریوی همراه با ائوزینوفیلی و آنافیلاکسی گزارش شده‌اند فقدان عوارض علت استفاده گسترده از کرومولین در کودکان به خصوص در سنین رشد سریع بود. اگرچه اثرات بهتر آن حتی بر درمان با دوزهای کم کورتیکواستروئیدی محرز می‌باشد ولی به دلیل فراهم بودن دسته‌ای از داروهای غیراستروئیدی مهار کننده مسیر لکوترین، از جایگاه این دارو در درمان موارد آسم کودکان، کاسته شد.

## مهارکننده‌های مسیر لکوترین

به دلیل وجود شواهدی دال بر دخیل‌بودن لکوترین‌ها در بسیاری از بیماری‌های التهابی (فصل ۱۸ را ببینید) و آنافیلاکسی، تلاش قابل ملاحظه‌ای جهت تولید داروهای مهارکننده سنتز مشتقات اسید آراشیدونیک یا گیرنده‌های آن‌ها صورت گرفته است. لکوترین‌ها حاصل عمل ۵ ـ لیپواکسیژناز بر اسید آراشیدونیک بوده و توسط بسیاری از سلول‌های التهابی موجود در راههای هوایی از جمله ائوزینوفیل‌ها، ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و بازوفیل‌ها سنتز می‌شوند. لکوترین $B_4$ ($LTB_4$)، یک جاذب نوتروفیل قدرتمند است و $LTC_4$ و $LTD_4$ نیز بسیاری از اثرات شناخته شدهٔ آسم را سبب می‌شوند از جمله تنگی برونش‌ها، افزایش واکنش‌پذیری برونش‌ها، ادم مخاطی و افزایش حساسیت مخاط. مطالعات ابتدایی نشان دادند که چالش آنتی‌ژنی بافت ریه انسان حساس شده منجر به تولید لکوترین می‌شود در حالی که دیگر مطالعات انسانی نشان داده‌اند که استنشاق لکوترین‌ها نه تنها سبب تنگی برونش‌ها می‌شود بلکه واکنش‌پذیری برونش‌ها به هیستامین را نیز افزایش می‌دهد.

دو رویکرد جهت تخریب مسیر لکوترین به کار گرفته شده

1- Allergic rhinoconjunctivitis

است یکی مهار ۵- لیپواکسیژناز و بنابراین مهار سنتز لکوترین و دیگری مهار اتصال $LTD_4$ به گیرنده خود در سطح بافت‌های هدف و بنابراین جلوگیری از عمل آن. کارآیی داروهای هر دو دسته (**زیلوتون**[1] از دسته مهارکننده‌های ۵- لیپواکسیژناز و **زفیرلوکاست**[2] و **مونتلوکاست**[3] از دسته آنتاگونیست‌های گیرنده $LTD_4$ (شکل ۶-۲۰). در مهار پاسخ راه‌های هوایی به ورزش و آنتی‌ژن، در کارآزمایی‌ها نشان داده شده است. تمام این داروها در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده روی بیماران سرپایی کنترل آسم را بهبود بخشیده و تعداد حملات آسم را کاهش داده‌اند. تأثیر آن‌ها بر علائم، قطر راههای هوایی، واکنش‌پذیری برونش‌ها و التهاب راههای هوایی نسبت به کورتیکواستروئیدهای استنشاقی کمتر است اما در کاهش تعداد حملات به آسم تقریباً یک اندازه مؤثرند. مزیت اصلی این داورها خوراکی‌بودن آنهاست، برخی از بیماران (به ویژه کودکان) پذیرش ضعیفی نسبت به درمان‌های استنشاقی دارند. مونتلوکاست در کودکان با سن ۱۲ ماه نیز تأیید شده است.

به نظر می‌رسد پاسخ برخی از بیماران به طور ویژه‌ای مطلوب باشد اما هیچ مشخصه بالینی وجود ندارد که قبل از شروع درمان پاسخ‌دهنده‌ها را شناسایی کند. در ایالات متحده استفاده از زیلتون به صورت ۱۲۰۰ میلی‌گرم از فرم آهسته‌رهش، روزانه دو بار؛ زافیرلوکاست، ۲۰mg دو بار در روز و مونتلوکاست ۱۰mg (برای بالغین) یا ۴mg (برای کودکان) یک بار در روز تایید شده است.

کارآزمایی‌های انجام شده با مهارکننده‌های لکوترین بیانگر نقش مهم لکوترین‌ها در آسم ناشی از آسپیرین هستند. مدتهاست پی برده‌اند که ۱۰-۵٪ از مبتلایان به آسم، شدیداً به آسپیرین حساسند به گونه‌ای که حتی مصرف مقدار کم این دارو سبب ایجاد تنگی برونشی عمیق و علائم سیستمیک آزادشدن هیستامین مانند گرگرفتگی و کرامپ‌های شکمی در این بیماران می‌شود. از آنجاکه این واکنش به آسپیرین با هیچ شاهدی دال بر حساسیت‌زایی آلرژیک به آسپیرین و متابولیت آن همراهی ندارد و نیز به این دلیل که واکنش مذکور با تمام داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نیز ایجاد می‌شود، تصور می‌شود این واکنش ناشی از مهار پروستاگلاندین سنتتاز (سیکلواکسیژناز) و در نتیجه تغییر مسیر متابولیسمی اسید آراشیدونیک از مسیر پروستاگلاندین به لکوترین باشد.

در میان این داروها، زیلوتون به علت گزارش مواردی از عوارض کبدی، کمتر از سایرین تجویز می‌شود. به نظر می‌رسد آنتاگونیست‌های گیرنده بی‌خطرتر باشند. گزارشاتی از وقوع



**شکل ۶-۲۰.** ساختار آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین (مونته‌لوکاست، زافیرولوکاست و مهارکننده ۵- لیپواکسیژناز (زیلوتن)).

همزمان سندرم چرچ ـ استروس[4] (یک التهاب عروقی سیستمیک که با بدترشدن آسم، ارتشاح ریوی و ائوزینوفیلی همراه است) وجود دارد که می‌توان با کاهش دوز پردنیزون و افزودن زافیرولوکاست و مونته‌لوکاست درمان نمود.

## سایر داروهای مورد استفاده در درمان آسم

### آنتی‌بادی‌های تک دودمانی ضد IgE

یک راهکار کاملاً جدید در درمان آسم از پیشرفت‌های زیست‌شناسی مولکولی استفاده کرده و آنتی‌بادی IgE را مورد هدف قرار می‌دهد. از مجموعه آنتی‌بادی‌های تک دودمانی که علیه آنتی‌بادی IgE موش برانگیخته شده بودند، یک آنتی‌بادی تک دودمانی که به علیه بخشی از IgE می‌باشد که به گیرنده‌های خود در سطح ماست سل‌ها و سایر سلول‌های التهابی متصل می‌شود (گیرنده‌های FCε-R1 و FCε-R2) انتخاب شد.

1- Zileuton
2- Zafirlukast
3- Montelukast
4- Churge-Strauss

**اومالیزوماب**[1] (یک آنتی‌بادی تک دودمانی ضد IgE) اتصال IgE به ماست سل‌ها را مهار می‌کند اما IgE متصل شده به این سلول‌ها را فعال نکرده و دگرانولاسیون ماست سل را تحریک نمی‌کند.

کاربرد اومالیزوماب در بیماران مبتلا به حساسیت آلرژیک محدود شده و مقادیر آن براساس سطح کلی IgE بدن و وزن آنها تعیین می‌شود. با توجه به تجویز زیرجلدی هر ۲ تا ۴ هفته در بیماران مبتلا به آسم، سطح IgE قابل اندازه‌گیری آزاد پلاسما را کاهش داده و پاسخ آنی و تأخیری چالش آنتی‌ژنی را کاهش می‌دهد. مهم‌ترین اثر اومالیزوماب کاهش تعداد و شدت حملات آسم است اگر چه نیاز به استروئیدها را نیز تقلیل می‌دهد. آنالیز ترکیبی چندین کارآزمایی بالینی نشان داده است که بیمارانی که بیشتر احتمال دارد پاسخ دهند، متأسفانه بیمارانی هستند که نیازمندی بیشتری داشته و بیماران با سابقه حملات مکرر و نیاز مبرم به درمان با کورتیکواستروئیدها همراه با عملکرد ریوی ضعیف هستند. به طور مشابه، حملاتی که بیش از همه پیشگیری می‌شوند، آنهایی هستند که پیشگیری از آنها مهم‌تر است. به گونه‌ای که درمان با اومالیزوماب حملاتی که احتیاج به بستری داشتند را ۸۸٪ کاهش داده است. این مزایا، هزینه بالای درمان با امالیزوماب در مبتلایان به فرم شدید آسم (که با حملات مکرر مشخص می‌شوند) را متعادل می‌کنند.

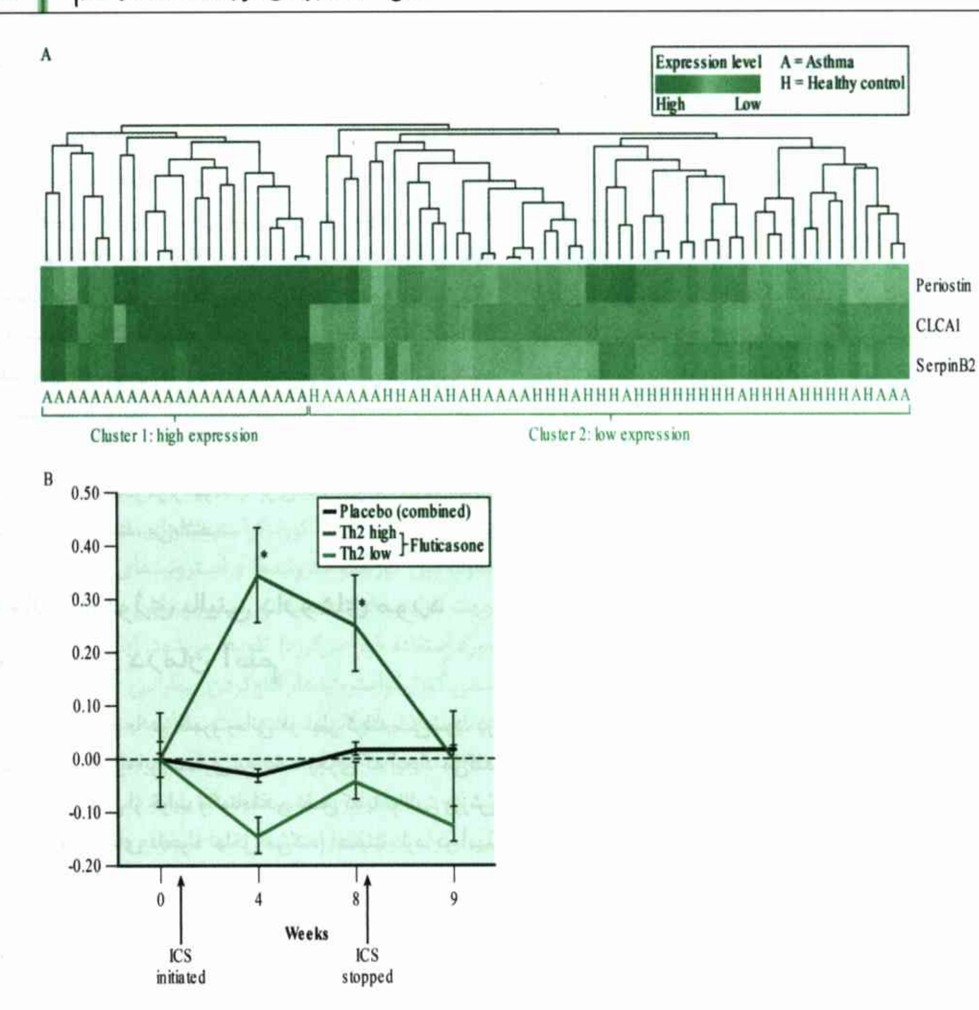
افزودن اومالیزوماب به راهنمای استاندارد آسم در کودکان شهری و بزرگسالان، نشان داده شده است که کنترل آسم را به‌طور کلی بهبود بخشیده و نیاز به سایر داروها را کاهش می‌دهد و تشدید فصلی بیماری در عفونت‌های تنفسی ویروسی را کاهش می‌دهد. که این مورد آخر در کنترل علائم تشدید آسم ناشی از عفونت ویروسی قابل انتظار نبوده و نیازمند ارزیابی‌های بیشتر از اهداف درمانی IgE است. همچنین شواهدی از اثربخشی اومالیزوماب در اورتریکاریای مزمن و آلرژی نسبت به برخی خشکبار مؤثر بوده‌اند.

## رهیافت‌های آینده در درمان آسم

به‌طور کلی، تأثیر ICS در درمان غالب بیماران مبتلا به آسم به ویژه بالغین با سنین کم ممکن است، با توجه به این مفهوم که واژه آسم مجموعه‌ای از اختلالات ناهمگون است تحت تأثیر قرار گرفته و کاهش یابد. به‌طور کلی بسیاری از این بیماران پاسخ مناسبی به ICS می‌دهند. وجود انواع مختلف آسم از مدت‌ها قبل، به بطور کامل تشخیص داده شده است و با واژه‌هایی نظیر "خارجی"، "ذاتی یا داخلی"، "وابسته به آسپرین"، "با شروع اثر سریع در بالغین"، "وابسته استروئید"، "تشدیدشونده با ذرات"، "فصلی"، "ناشی از ویروس‌ها" و "وابسته به چاقی" تشریح می‌شود. اما توضیح بسیار قدرتمندی که برای آسم ارائه می‌شود برمبنای شاخص‌های چندگانه بالینی، فیزیولوژیکی، آزمایشگاهی و شامل تجمع سلول‌های التهابی در خون و ریه، می‌باشد که بر این مبنا آسم به ۵ فنوتیپ مختلف تقسیم‌بندی می‌شود. حال سؤال اساسی این است که آیا این فنوتیپ‌های مختلف به درمان‌های مختلف و موجود آسم پاسخ می‌گویند یا خیر؟

شواهد بسیار متقاعدکننده‌ای وجود انواع مختلف آسم با فنوتیپ‌های مختلف این است که در انواع مختلف آسم بیان ژن‌ها در اپی‌تلیوم راه‌های هوایی نیز متفاوت است (شکل ۷–۲۰). در مقایسه با گروه کنترل سالم در بیش از نیمی از شرکت‌کنندگان مبتلا به آسم بیان ژن IL-13 اپی‌تلیالی راه‌های هوایی، که یک سایتوکاین اصلی Th2 لنفوسیت‌ها است، افزایش یافته بود. این ژن‌ها بیان پروتئین پریوستین، CLCA1 و سرپین $\beta$ را تنظیم می‌کنند. در صورتی که نیم دیگری از جمعیت این تغییر بیان را نداشته‌اند که البته در بسیاری از آنها (نه همه آنها) بیان ژن IL-11 افزایش یافته بود. این یافته‌ها گزارش می‌دهد که مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک مختلف در انواع خفیف آسم ممکن است مسئول علائم بالینی این بیماری باشد. شرکت‌کنندگانی که افزایش بیان در ژن IL-13 داشتند فنوتیپ مولکولی Th2 را داشتند که به همین نام، نامگذاری شدند. سایر شرکت‌کنندگان که این بیان را نداشته با عنوان فنوتیپ مولکولی غیر Th2 نامگذاری می‌شدند. بیمارانی که مبتلا به آسم نوع Th2 بودند دارای ائوزینوفیل خون بالایی بوده، تست جلدی آنها مثبت بود، سطح بالایی از IgE داشته، و بیان ژن موسین در آنها زیاد بود. اگرچه که افراد هر دو گروه پس از درمان با آلبوترول $FEV_1$ بهتری پیدا کردند، اما پاسخ آنها به درمان ۶ هفته‌ای با ICS متفاوت بود که $FEV_1$ تنها در بیماران فنوتیپ Th2 بهبودیافته در صورتی که این یافته‌ها معتبر باشد و به درستی نیز صورت گرفته باشد نشان می‌دهد که بسیاری و شاید بیش از نیمی از بیماران مبتلا به آسم خفیف تا متوسط به درمان با کورتیکواستروئید پاسخ نمی‌دهند که نسبت پاسخ‌دهنده به کورتیکواستروئیدهای غیراستنشاقی در میان افراد مبتلا به آسم مقاوم به استروئید ممکن است بیشتر از این نیز باشد. یافته‌ها و تحقیقات فعلی بر این نکته تأکید دارند که پژوهش در بخش مولکولی آسم و یافتن درمان‌های مؤثر در هر گروه بیمار الزامی است. همانگونه که

1- Omalizumab




**شکل ۷-۲۰.** آنالیز خوشه‌ای افراد برمبنای بیان ژن‌های پریوستین، تنظیم‌کننده کانال کلراید (CLCA1) و سرپین $B_2$ در اپی‌تلیوم برونشیالی. نکته: خوشه ۱: شامل تمام افرادی است که بیان زیادی از این ژن‌ها داشته و تنها حاوی افراد مبتلا به آسم است (A,n=۲۲). این افراد آسم با Th2 بالا دارند، زیرا مشخص شده که ۳ ژن مذکور در سلول‌های اپی‌تلیال توسط IL-13، یک سایتوکاین Th2 پروتوتیپیک، افزایش بیان پیدا می‌کند. خوشه ۲: حاوی افراد با سطح پایش و بیان ژن‌های مذکور و شامل افراد کنترل سالم (H,n=۲۸) و تقریباً نیمی از افراد مبتلا به آسم است (n=۲۰) که آسم با Th2 پایین دارند. **B.** پاسخدهی افراد مبتلا به آسم با Th2 بالا و Th2 پایین به استروئیدهای استنشاقی و پلاسبو (دارونما) در کارآزمایی بالینی تصادفی $FEV_1$ در حد خط پایه (هفته ۰) و در هفته‌های ۴ و ۸ پس از مصرف فلوتیکازون (۵۰۰ میکروگرم ۲ بار در روز) و یک هفته پس از قطع فلوتیکازون (هفته نهم) اندازه‌گیری شده است.

آنتاگونیست گیرنده IL-13، لبریکیزوماب، در بیماران با آسم متوسط ارزیابی شده است. اگرچه نتایج آن نشان می‌دهد که اثرات آن بسیار کوتاه می‌باشد. محققان متوجه شدند که اثرات این دارو برمبنای سطح پریوستین متغیر است. یافته‌ها نشان می‌دهد که برمبنای سطح پریوستین (یکی از ژن‌هایی که در فنوتیپ مولکولی Th2 نقش دارد) دارو در افراد با سطح بالای پریوستین مؤثرتر است از افرادی که سطح این پروتئین در آنها کم است.

چند مرکز تحقیقاتی درمان مطالعات آینده‌نگر به صورت کارآزمایی‌های بالینی اثرات ICS را در مقایسه با تیوتروپیوم در بیماران مبتلا به آسم در فنوتیپ‌های Th1 و Th2، با تکیه بر بررسی تعداد ائوزینوفیل‌ها و بیان ژن‌های وابسته به Th2، مقایسه نموده، و امیدوارند به راه‌کارهایی در مورد اثرات داروهای

مـختلف در هــر کــدام از ۲ فــنوتیپ مــختلف دست یـابند. پیشرفت‌های اخیر در زمـینه ایـمونوپاتولوژی آسـم و شـناخت مکانیسم مولکولی آن سبب معرفی درمان‌های جدید با تکیه بر تعدیل سیستم ایمنی و مسیرهای پیام‌رسان مربوط به آن شده است. ایـن درمـان‌ها شـامل آنـتی‌بادی‌های مـونوکلونال عـلیه سایتوکاین‌ها (IL-4, IL-5, IL-13)، آنتاگـونیست مـولکول‌های چسبنده سلولی، مهارکننده‌های پروتئاز تعدیل‌کننده‌های ایمنی که لنفوسیت‌های CD4 هستند که سبب تغییر فنوتیپ Th2 به Th1 شده، یا اینکه لنفوسیت‌های Th2 را به‌طور انتخابی مهار می‌کنند. همانطور که با توسعه آنتاگونیست گیرنده IL-13 دیده شد. تعیین زیرگروه‌های آسم خیلی مفیدتر از توسعه درمان‌هایی است کـه نهایتاً ممکن ا ست مؤثر نبوده یا برای هـر فـر مـتفاوت نـتایج متفاوتی ایجاد کنند، می‌باشد.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای مورد استفاده در درمان آسم

آسم یک بیماری با دو قلمرو زمانی در نظر گرفته مـی‌شود. در قلمرو زمانی حال، این بیماری به علت زجری که ایجاد می‌کند (سرفه، بیدارشدن از خواب و کوتاه‌شدن نفس که با توانایی ورزش یا انجام فعالیت‌های دلخواه تداخل می‌کند) اهمیت دارد. در آسم خفیف، استنشاق گاه به گاه یک متسع‌کننده برونشی ممکن است تنها داروی مورد نیاز باشد. در مورد آسم شدیدتر، درمان با یک کنترل‌کننده درازمدت مـانند یـک کـورتیکواسـتروئید اسـتنشاقی جهت رفع علائم و بازگرداندن عملکرد فرد ضروری است. قلمرو دوم آسم، خطری است که وقایع آینده را نشان مـی‌دهد مـانند حملات آتی آسم یا از دست‌رفـتن پـیشرونده عـملکرد ریـوی. رضایت یک بیمار از توانایی خود در کنترل علائم و حفظ عملکرد با استفاده مکرر از یک آگونیست $\beta_2$ استنشاقی، بدین معنی نیست که وقایع آتی نیز کنترل شده‌اند. در حقیقت، استفاده از دو یا چند بسته از یک آنتاگونیست $\beta$ استنشاقی در ماه نشانه افزایش خطر مرگ ناشی از آسم است.

چالش‌های ارزیابی شدت و تنظیم درمان در این دو قلمرو آسم متفاوتند. جهت رفع زجر در قلمرو حال، اطلاعات کلیدی را می‌توان با پرسیدن از تناوب و شدت علائم، تناوب استفاده از یک آگونیست $\beta_2$ استنشاقی جهت رفع علائم، دفعات بیدارشدن از خواب و توانایی ورزش به دست آورد. تخمین خطر حملات آتی دشوارتر است. به طور کلی، بیمارانی که علائم آنها به خوبی کنترل نمی‌شود، در معرض خطر بـیشتر از نـظر حـملات آتـی هستند. اما بعضی از بیماران به نظر مـی‌رسد از شـدت انسـداد راههای هوایی خود بی‌اطلاعند (که گاهی به عنوان "بیماران با درک ضعیف"[1] خوانده می‌شوند) و تنها از طریق ارزیابی عملکرد ریوی (از طریق اسپیرومتری) شناسایی می‌شوند. کاهش $FEV_1$ بـا افـزایش خـطر حـملات آسـم در آیـنده ارتـباط دارد. دیگـر نشانگرهای احتمالی افزایش خـطر عـبارتند از: عـملکرد ریـوی ناپایدار (تغییر زیاد $FEV_1$ از یک نوبت تا نوبت بعد، تغییر زیاد در درمان با متسع‌کننده‌های برونشی)، واکنش‌پذیری بسیار شـدید برونش‌ها، یا تعداد فراوان ائوزینوفیل در خلط مقدار فراوان اکسید نیتریک در هوای بازدمی ارزیـابی ایـن ویـژگی‌ها مـمکن است بیمارانی که جهت حفاظت در برابر حملات نیاز به درمان بیشتری دارند را شناسایی کند.

## متسع‌کننده‌های برونش

متسع‌کننده‌های برونشی همچون آلبـوترول اسـتنشاقی، سـریع الاثر، بی‌خطر و ارزان هستند. بیمارانی که تـنها بـرخـی اوقـات علائم آسم را تجربه می‌کنند، به درمانی بیش از یک آگونیست استنشاقی گیرنده $\beta_2$ در مواقع لزوم احتیاج ندارند. در صورت نیاز به این درمان "نجات‌بخش" بیش از ۲ بار در هفته، یا رخداد علائم شبانه بیش از ۲ بار در ماه یا $FEV_1$ کمتر از ۸۰٪ مقدار پیش‌بینی شـده، یک درمـان دیگـر نـیز مـورد نـیاز است. اولیـن درمـان پیشنهادی، تجویز یک کورتیکواستروئید استنشاقی در مقادیر کم است اما آنتاگـونیست‌های گـیرنده لکـوترین یـا کـرومولین نـیز می‌توانند مورد استفاده قرار بگیرند. امروزه استفاده از تئوفیلین به میزان زیادی، محدود به بیمارانی است که علائم آنها علی‌رغم درمان منظم با ترکیبی از داروهای ضدالتهابی استنشاقی و یک آگونیست $\beta_2$ در مواقع لزوم، کنترل نشده باقی‌مانده است. اگـر اضافه‌کردن تئوفیلین نتواند علائم را بهبود بخشد یا اگر عوارض جـانبی آن نـاراحت‌کـننده بـاشد، چک‌کـردن سـطح پـلاسمایی تـئوفیلین و اطـمینان از قـرارداشـتن آن در مـحدوده درمـانی (۱۰–۲۰ mg/L) اهمیت دارد.

یک مسئله مهم مبتلایان به آسم خفیف این است که گرچه خطر یک حمله شدید و تهدیدکننده حیات در آن‌ها پـایین‌تر از مبتلایان به آسم شدید است اما صفر نیست. تمام مبتلایان به آسم بـاید بـرای انـجام یک عـمل سـاده در حـملات شـدید و تهدیدکننده حیات آموزش داده شوند این عمل مصرف آلبوترول تا ۴ پاف هر ۲۰ دقیقه طی ۱ ساعت است اگر به دنبال ۴ پاف

1- Poor-perceivers

اول، بهبودی واضح رخ ندهد، باید در مسیر انتقال به یک بخش اورژانس یا سطوح بالاتر مراقبتی درمان‌های دیگر را نیز دریافت کنند.

## آنتاگونیست‌های موسکارینی

آنتاگونیست‌های موسکارینی استنشاقی تاکنون جایگاه محدودی در درمان آسم داشته‌اند. تأثیر داروهای کوتاه اثر (نظیر ایپراتروپیوم بروماید) در مقاومت پایه راه‌های هوایی مشابه (اما نه بیشتر) داروهای سمپاتومیمتیک است بنابراین این داروها به عنوان جایگزین در بیمارانی که به آگونیست‌های $\beta_2$ آدرنرژیک را تحمل نمی‌کنند، مصرف می‌شوند. در صورت مصرف مقادیر کافی از این داروها، اثر آنها بر مقاومت پایه راههای هوایی حدوداً برابر داروهای مقلد سمپاتیک است. نشان داده شده است که اثر داروهای ضدموسکارینی و مقلد سمپاتیک با دوز کامل بر راههای هوایی، تنها در مبتلایان به انسداد شدید راههای هوایی که نیاز به مراقبت اورژانسی دارند، افزایشی است.

اما داروهای آنتی‌موسکارینی طولانی اثر نظیر تیوتروپیوم هنوز جایگاه خود را در درمان آسم پیدا نکرده است. تیوتروپیوم، نشان داده شده که در آگونیست‌های $\beta_2$ و در هنگام ترکیب با کورتیکوستروئیدها مؤثر است همچون مکانیسمی که در کنترل COPD دارد، هم ظرفیت عملکردی ریه را (به دلیل خاصیت اتساع برونشی) تقویت می‌کند و هم تعداد دفعات تشدید شدن آسم را، البته با مکانیسمی ناشناخته، کاهش می‌دهد.

اگر چه پیش‌بینی می‌شد آنتاگونیست‌های موسکارینی ترشحات راههای هوایی را خشک کرده و با کلیرانس مخاطی - مژه‌ای تداخل کنند، اندازه‌گیری مستقیم حجم مایع ترشحی از غدد زیر مخاطی منفرد موجود در راههای هوایی حیوانات نشان می‌دهد که آتروپین میزان ترشح پایه را تنها اندکی کاهش می‌دهد. به هر حال، آنتاگونیست‌های موسکارینی، افزایش ترشح مخاط به دنبال تحریک واگ را مهار می‌کنند. موردی از ضخیم‌شدن مخاط به دنبال تجویز این داروها گزارش نشده است.

## کورتیکواستروئیدها

اگر علائم آسم مکرراً رخ دهند یا با وجود درمان با متسع‌کننده‌های برونشی، انسداد چشمگیر راههای هوایی باقی مانده باشد، باید استفاده از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی را آغاز کرد. در بیماران با علائم شدید یا انسداد شدید راههای هوایی (مثلاً $FEV_1$ کمتر از ۵۰٪ مقدار پیش‌بینی شده) آغاز درمان با درمان ترکیبی کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و خوراکی (مثلاً ۳۰mg/d پردنیزون برای ۳ هفته) مناسب است. با بهبود علائم بالینی، معمولاً پس از ۱۰-۷ روز باید داروی خوراکی قطع شده یا به حداقل میزان مورد نیاز جهت کنترل علائم کاهش داده شود.

یک مسئله مهم در درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، پذیرش بیمار است. تحلیل تجدید نسخه‌ها، نشان می‌دهد که کورتیکواستروئیدها توسط تعداد کمی از بیماران، به طور منظم مصرف می‌شوند. این امر ممکن است در نتیجه "ترس از استروئید"[1] عمومی باشد که با تأکید بیش از حد بر خطرات درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئیدهای خوراکی و غفلت از تفاوت بین کورتیکواستروئیدها و استروئیدهای آنابولیک (که جهت افزایش قدرت عضلانی در ورزشکاران جوان جویای نام مورد استفاده قرار می‌گیرد) تقویت می‌شود. این ترس از آثار سمی کورتیکواستروئیدها، قانع‌کردن بیمارانی را که با شروع درمان، علائم آنها بهبود یافته است، به ادامه مصرف دارو جهت حفاظت در برابر حملات، دشوار می‌سازد. در مطالعاتی نشان داده شد که در مبتلایان به آسم خفیف اما پایدار دستورالعمل مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی تنها در مواقع بدترشدن علائم از نظر حفظ عملکرد ریوی و پیشگیری از حملات به اندازه دستورالعمل مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی ۲ بار در روز مؤثر است (بالا را ببینید).

در مبتلایان به آسم شدیدتر که علائم آنها با مقادیر استاندارد یک کورتیکواستروئید استنشاقی به خوبی کنترل نمی‌شود، دو گزینه وجود دارد، یکی دو برابرکردن مقدار کورتیکواستروئید استنشاقی و دیگری ترکیب آن با یک داروی دیگر. افزودن تئوفیلین یا آنتاگونیست گیرنده لکوترین تا حد خفیفی باعث کنترل بهتر آسم شده است ولی اثرات واضح‌تر، از افزودن طولانی‌مدت آگونیست‌های استنشاقی گیرنده $\beta_2$ (سالمترول یا فورمترول)، حاصل شده است. مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که درمان ترکیبی مؤثرتر از دو برابرکردن مقدار کورتیکواستروئید استنشاقی جهت کاهش مصرف در مواقع لزوم آلبوترول و پیشگیری از حملات آسم بوده است. در حال حاضر تجویز ترکیب یک کورتیکوسترون استنشاقی و یک آگونیست $\beta$ طولانی اثر در یک اسپری، معمول می‌باشد (برای مثال

1- Steroid phobia

فلوتیکازون و سالمترول [آدویر[1]] و بودزونید[2] و فرموترول[3] (سیمبی‌کورت[4]) و مومتازون و فورمترول [دولرال]). شروع اثر سریع فورمترول کاربرد جدید ترکیب یک کورتیکواستروئید استنشاقی با آگونیست‌های طولانی‌اثر $\beta$ را نشان داده و معرفی می‌کند. چندین مطالعه که مصرف ۲ بار در روز استنشاقی بودزونید به اضافه فورمترول در هنگام نیاز در پیشگیری از تشدید آسم مؤثر است به نحوی که این تأثیر برابر مصرف استنشاق ۲ بار در روز و دوز ۴ بار بیشتر بودزونید با آلبوترول به تنهایی می‌باشد. چنین استراترژی منعطفی در دوزبندی دارو در اروپا رایج بوده در آمریکا پذیرفته نشده است.

آنچه این اثرات مفید را خنثی می‌کند شواهدی است که بر افزایش خطر بسیار کم ولی معنادار بروز حملات کشنده آسم طی موارد مصرف آگونیست‌های $\beta$ طولانی‌اثر احتمالاً در ترکیب با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی دلالت دارند. این امر انجمن غذا و دارو (FDA) را بر آن داشته است تا یک هشدار "جعبه سیاه" را عرضه نماید که مصرف طولانی‌مدت آگونیست‌های $\beta$ با افزایش مختصر ولی معنادار خطر مرگ یا نزدیک مرگ حملات آسم به ویژه در نژاد آفریقایی ـ آمریکایی، همراه بوده است. FDA، مصرف این داروها را لغو نکرده است چرا که از اثرات بالینی مفیدی برخوردار می‌باشند. ولی نکاتی که پزشکان باید براساس هشدار "جعبه سیاه" در نظر داشته باشند شامل: (۱) بیماران دچار موارد خفیف تا متوسط آسم باید با دوزهای کم کورتیکوستروئید استنشاقی به تنهایی درمان شوند. درمان بیشتر تنها در موارد عدم کنترل پذیرفته شده می‌باشد و (۲) در صورتی که آسم به خوبی کنترل شود، امکان خطر بسیار کم ولی محتمل مرگ و میر آسمی باید جهت انتخاب درمان، مدنظر قرار بگیرد، بدان معنا که دوزهای بالاتری از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی را تجویز نمود یا یک آگونیست $\beta$ طولانی‌اثر را به درمان اضافه نمود.

هشدار FDA تاکنون تأثیر زیادی بر تجویز ترکیب یک کورتیکواستروئید استنشاقی با یک آگونیست $\beta$طویل الاثر نداشته است. این مطلب احتمالاً به این دلیل است که ترکیب آنها در یک ابزار استنشاقی چندین مزیت دارد؛ استفاده از آن راحت است، تضمین می‌کند که آگونیست $\beta$طویل الاثر به عنوان درمان تک دارویی (که نشان داده شده است در برابر حملات محافظت به عمل نمی‌آورد)، تجویز نشده است و نیز سبب بهبود سریع و پایدار علائم بالینی و عملکرد ریوی شده و تعداد حملاتی که نیاز به درمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی دارند را نیز کاهش می‌دهد. در بیمارانی که این درمان ترکیبی برای آنها تجویز می‌شود، ارائه دستورالعمل‌های روشن مبنی بر استفاده از یک آگونیست $\beta_2$ استنشاقی سریع‌الاثر (مانند آلبوترول) جهت رفع علائم حاد اهمیت دارد.

## کرومولین و ندوکرومیل، آنتاگونیست‌های لکوترین

در بیمارانی که علائم آنها بیش از ۲ بار در هفته رخ داده یا بیش از ۲ بار در ماه به علت آسم از خواب بیدار می‌شوند، کرومولین، ندوکرومیل استنشاقی و یا یک آگونیست گیرنده لکوترین خوراکی، جایگزین‌های درمان با کورتیکواستروئیدهای خوراکی محسوب می‌شوند و می‌توان از این داروها استفاده کرد. این مرحله در درمان آسم ابتدا توسط کرومولین و ندوکرومیل انجام می‌شود. اما هیچ‌کدام از این‌ها در آمریکا موجود نیست اما هیچ از این درمان‌ها به اندازه یک کورتیکواستروئید استنشاقی حتی در مقادیر کم، مؤثر نیستند اما هر دو از مقوله ترس از استروئید که بیش از این شرح داده و در کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد، شدید جلوگیری می‌کنند.

آنتاگونیست گیرنده لکوترین به خصوص مونتلوکاست (سینگولایر)[5] به طور گسترده به خصوص توسط پزشکان عمومی تجویز می‌شود. آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین به علت مصرف خوراکی، راحت استفاده شده و به نظر می‌رسد منظم‌تر از کورتیکواستروئیدهای استنشاقی مصرف شوند. آنتاگونیست‌های گیرنده لکوترین به ندرت با عوارض جانبی دردسرآفرین همراهند. به نظر می‌رسد به علت نگرانی‌های موجود در زمینه امکان بروز سمیت در طولانی مدت به دنبال جذب سیستمیک کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، این درمان نگهدارنده در ایالات متحده آمریکا به طور گسترده در درمان کودکان مورد استفاده قرار می‌گیرد. به ویژه در آنهایی که علائم رینیت آلرژیک را نیز دارند که به‌طور رایجی توسط مونته‌لوکاست درمان می‌شود.

## آنتی‌بادی تک دودمانی ضد IgE

درمان با اومالیزوماب (آنتی‌بادی تک دودمانی ضد IgE انسانی شده) تنها در مبتلایان به آسم مزمن شدید که علائم آنها با درمان ترکیبی مقادیر بالای کورتیکواستروئیدهای استنشاقی و یک آگونیست $\beta$ طویل‌الاثر به اندازه کافی کنترل نمی‌شود، کاربرد دارد. این درمان التهاب لنفوسیتی ـ ائوزینوفیلی برونش‌ها را

1- Advair
2- Budesonide
3- Formoterol
4- Symbicort
5- Singulair

کاهش داده و به طور مؤثری از تعداد و شدت حملات می‌کاهد. اومالیزوماب تنها در بیمارانی به کار می‌رود که حساسیت ناشی از IgE نشان می‌دهند (مثبت‌بودن تست پوستی یا تست RAST[1] به آلرژن‌های شایع) و سطح IgE آنها در محدوده‌ای است که بتوان با ۲ بار در هفته تزریق زیرجلدی دارو، به اندازه کافی آن را پایین آورد.

علاوه بر قسمت زیاد آن چندین عامل مصرف اومالیزوماب را محدود نموده است. ابتدا این دارو بایستی به صورت زیرجلدی هر ۲ تا ۴ هفته تجویز شود. اگرچه که آنتی‌بادی برای انسان تهیه شده است اما به هر حال سبب واکنش‌های آنافیلاکسی در ۲-۱ درصد بیماران می‌شود. به همین دلیل نمی‌توان آن را به تنهایی تجویز نموده و بایستی در مطب پزشک یا مرکز تزریقات که دارای امکانات کنترل شوک آنافیلاکسی هستند تجویز شود. به علاوه بیمارانی که اومالیزوماب را دریافت کرده‌اند بایستی برای مدتی بعد از تجویز تحت مراقبت باشند. حتی ۲۴ ساعت پس از تجویز نیز واکنش‌های آنافیلاکسی نشان داده شده است. و نهایتاً اینکه در کارآزمایی بالینی شواهدی از بروز بدخیمی‌ها در بیمارانی که اومالیزوماب دریافت کردند در مقایسه با افرادی که دارونما گرفته‌اند دیده می‌شود.

## دیگر درمان‌های ضدالتهابی

در ۵ تا ۱۰ درصد از جمعیت بیماران مبتلا به آسم حاد که به‌طور کافی با داروهای استاندارد نظیر دوزهای بالای کورتیکواستروئیدهای استنشاقی درمان نمی‌شود، توسعه داروهای جایگزین یک مرحله جایگزین و ضروری است. مصرف متوترکسات خوراکی یا نمک سدیم طلا در حال بررسی است و هنوز برای این بیماران به‌طور کامل مورد تأیید نیست. در حالی که مصرف سیکلوسپورین به نظر بسیار مفید و کامل می‌آید، سمیت ناشی از سیکلوسپورین این یافته را نشان می‌دهد که شاید بتوان در آینده از داروهای تعدیل‌گر ایمنی نظیر سیکلوسپورین کمک گرفت. پیشرفت‌هایی که در فهم ایمونوپاتوژنز آسم انجام شده به تشخیص فنوتیپ‌های خاص آسم و شناخت اهمیت بیومارکرهای خاص در بیماران خاص کمک شایانی نموده است. با توجه به این، شاید آسم از این جنبه نسبت به سایر بیماری‌ها که زمینه التهابی مزمن دارند نظیر آرتریت، اسپوندیلیت انکیلوزان و بیماری روده التهابی از پیشرفت زیادی در درمان و تشخیص بهره برده است.

## درمان آسم حاد

درمان حملات حاد آسم در بیمارانی که به بیمارستان آورده می‌شوند، نیازمند ارزیابی دقیق و مداوم بالینی و اندازه‌گیری مکرر عملکرد ریوی است. در بیماران با حملات خفیف، استنشاق یک آگونیست گیرنده $\beta_2$ به اندازه تزریق زیرجلدی اپی‌نفرین مؤثر است. هر دو این درمان‌ها، مؤثرتر از تجویز داخل وریدی آمینوفیلین[2] (یک نمک محلول تئوفیلین) هستند. حملات شدید نیازمند درمان با اکسیژن، تجویز مکرر یا مداوم آلبوترول آئروسل و درمان سیستمیک با پردنیزون یا متیل پردنیزولون (۰/۵mg/kg هر ۱۲-۶ ساعت) می‌باشند. حتی این درمان تهاجمی نیز همیشه مؤثر نیست و بیماران باید از نظر تغییر در علائم بالینی تحت نظر گرفته شوند. بی‌هوشی عمومی، لوله‌گذاری و تهویه مکانیکی در مبتلایان به آسم را نمی‌توان ساده محسوب کرد اما ممکن است در صورت نارسایی تنفسی، زندگی فرد را نجات دهند.

## چشم‌اندازهای پیشگیری

شیوع بالای آسم در کشورهای توسعه یافته و افزایش سریع آن در کشورهای در حال توسعه، یک استراتژی جهت پیشگیری اولیه را طلب می‌کند. اجتناب کامل از آنتی‌ژن‌ها در شیرخوارگی زمانی معقول تصور می‌شد اما امروزه نشان داده شده است که بی‌تأثیر است. در حقیقت، بزرگ‌شدن در مزرعه‌ای که حیوانات اهلی داشته و سگ و گربه به عنوان حیوانات خانگی نگهداری می‌شوند، فرد را در برابر ایجاد آسم محافظت می‌کند. فهم مکانیسم مواجهه با میکروب‌ها در شیرخوارگی در شکل‌دادن به یک پاسخ ایمنی متعادل می‌تواند بسیار امیدوارکننده باشد. و سپس اثرات مواجهه با ترکیبات محیطی طبیعی را از طریق تجویز ترکیبات میکروبی مضر همراه با غذا (پروبیوتیک) یا مواد مغذی افزایش رشدشان (پربیوتیک) در مسیر روده‌ای در طول دوره بحران پیشرفت ایمنی در اوایل دوران نوزادی را می‌توان تقلید کرد.

## درمان بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD)

COPD[3] با مشخصه **محدودیت جریان هوایی که کاملاً با**

1- Radioallergosorbent test
2- Aminophylline
3- chronic obstructive pulmonary disease

**تجویز متسع کننده‌های برونشی برگشت‌پذیر نباشد**، همراه است. محدودیت جریان هوایی معمولاً پیشرونده است و اعتقاد بر آن است که این امر ناشی از پاسخ التهابی غیرطبیعی ریه به ذرات سمی یا گازها می‌باشد. این وضعیت اغلب به دنبال سابقه سیگارکشیدن‌های طولانی رخ می‌دهد ولی حدود ۱۵ درصد موارد نیز در افراد غیرسیگاری روی می‌دهد. اگر COPD با آسم متفاوت است اما برخی از داروها به طور یکسان برای درمان هر دو بیماری مصرف می‌شوند. این بخش در مورد داروهای که در هر دو بیماری مفیدند بحث می‌کند.

اگرچه آسم و COPD، هر دو با مشخصاتی چون التهاب مجاری هوایی، کاهش حداکثر جریان بازدمی و اپیزودهای تشدید انسداد مجاری هوایی ـ اغلب ناشی از عفونت‌ای ویروسی تنفسی ـ همراه هستند ولی در جنبه‌های مهمی نیز از هم متفاوت می‌باشند. از مهم‌ترین این تفاوت‌ها، نوع جمعیت مبتلا، مشخصات التهاب مجاری هوایی، بازگشت‌پذیری انسداد مجاری هوایی، پاسخ به درمان‌های کورتیکواستروئیدی، دوره و پیش‌آگهی آنها می‌باشد. COPD در مقایسه با آسم بیشتر در سالمندان رخ می‌دهد و با التهاب نوتروفیلی بیشتر همراه است تا التهاب ائوزینوفیلی، حتی به دوزهای بالای درمان‌های کورتیکواستروئیدی استنشاقی نیز پاسخ ضعیفی می‌دهد، وضعیت بیماری پیشرونده است و از دست رفتن عملکرد ریوی به ویژه در افرادی که سابقه طولانی‌مصرف سیگار دارند، قابل توقف نیست.

با وجود این تفاوت‌ها، رویکردهای درمانی COPD و آسم، مشابه می‌باشد هر چند در نهایت پاسخ‌های مفید انتظار (و آنچه حاصل می‌شود)، در COPD در مقایسه با آسم، کمتر است. جهت تسکین موقت علایم حاد، از استنشاق آگونیست $\beta$ کوتاه‌اثر (به عنوان مثال آلبوترول)، و داروی ضد کولینرژیک (به عنوان مثال ایپراتروپیوم بروماید)، یا ترکیب این دو استفاده می‌شود که اغلب مفید است. جهت بیماران با علایم مداوم تنگی نفس فعالیتی و محدودیت تحرک، مصرف متسع‌کننده‌های برونشی طولانی‌اثر، چه آگونیست‌های $\beta$ طولانی‌اثر (به عنوان مثال سالمترول) یا آنتی‌کولینرژیک‌های طولانی‌اثر (مانند تیوتروپیوم)، توصیه می‌گردد. بیمار دچار انسداد مجاری هوایی شدید یا کسانی که سابقه‌ای از حملات شدید اولیه دارند، مصرف مرتب کورتیکواستروئیدهای استنشاقی، دفعات و عواقب حملات را کاهش داده است. تئوفیلین، احتمالاً از جایگاه ویژه‌ای در درمان COPD برخوردار است چرا که ممکن است عملکرد انقباضی دیافراگم را تقویت کرده و بنابراین ظرفیت تهویه‌ای را ارتقا می‌دهد. مهم‌ترین تفاوت در درمان ایندو بیماری نحوه کنترل شرایط تشدید شده آن می‌باشد با توجه به اینکه در این شرایط تشدید شده عفونت‌های آنتی‌بیوتیکی قسمت‌های تحتانی مجرای هوایی در COPD بیشتر از آسم است. لذا مصرف آنتی‌بیوتیک‌های عنوان شده در این بحث در COPD رایج می‌باشد. مهم‌ترین تفاوت در درمان حملات، تجویز مرسوم آنتی‌بیوتیک می‌باشد چراکه حملات COPD، عموماً بسیار بیشتر از آسم، ناشی از عفونت‌های باکتریال مجاری هوایی تحتانی می‌باشد.

## پاسخ مطالعه مورد

علایم این بیمار بیانگر عدم کنترل عفونت‌های تنفسی در آسم می‌باشد و والدین وی اظهار می‌کنند وی به فوبیای معمول و (خطرناک) ناشی از مصرف بیش از حد متسع کننده‌های برونش و استروئیدهای استنشاقی دچار شده است. بیمار علائم نارسائی قطعی تنفسی نظیر خودداری نسبت به دراز کشیدن، ترس و تاکیکاردی (که البته نمی‌توان به درمان وی با آلبوترول نسبت داد) را نشان می‌دهد. مرحله مهم و بحرانی تجویز اکسیژن با غلظت بسیار زیاد و آغاز درمان آلبوترول با نبولیزاسیون می‌باشد. افزودن ایپراتروپیوم (آتروونت) به محلول نبولیز شده نیز توصیه می‌شود. یک کورتیکوستروئید (۰/۵ تا ۱ میلی‌گرم از متیلن پردنیزولون) هم بایستی به صورت وریدی تجویز شود. همچنین پیشنهاد می‌شود که بخش مراقبت‌های ویژه را مطلع سازیم، زیرا بیمار مبتلا به برونکواسپاسم حاد ممکن است به سرعت دچار نارسایی تنفسی شده و لذا انتوبه کردن وی سخت خواهد بود.

خوشبختانه اغلب بیمارانی که در بخش اورژانس بیمارستان درمان می‌شوند، بهبود می‌یابند. مرگ ناشی از آسم نادر می‌باشد (کم‌تر از ۵۰۰۰ مرگ در هر سال به ازای جمعیت ۲۰ میلیونی مبتلا به آسم در آمریکا) اما در صورت وقوع آن اغلب خارج از بیمارستان رخ می‌دهد. پس از بهبودی این بیمار و پیش از مرخص شدن، درمان وی بایستی تنظیم و کنترل شود. قویترین پیش‌گویی برای حملات شدید آسم، وقوع آن در گذشته می‌باشد. بنابراین این بیمار نیاز به آغاز یک کنترل طولانی مدت (به ویژه با کورتیکوستروئیدهای استنشاقی) دارد و همچنین نیازمند یک طرح درمانی جهت کنترل علایم حاد خود دارد. با توصیه به وی و والدینش مبنی بر اینکه در صورت تشدید علایم مصرف ۴ پاف از آلبوترول در هر ۱۵ دقیقه مفید خواهد بود.

در صورتی که به این درمان پاسخ نداد بایستی ۴ پاف دیگر را همزمان با انتقال به اورژانس مصرف کند. با این دو درمان اجرای این طرح درمانی تسهیل می‌شود. وی همچنین بایستی از پردنیزولون به صورت ۴۰ تا ۶۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و جهت کنترل حملات شدید خود استفاده کند، اما اگر تنفس وی، حتی بعد از استنشاق آلبوترول همچنان شدیداً کوتاه بماند، دیگر نباید آسم منتظر اثر دارو بماند. آسم بیماری مزمنی است و مراقبت‌های مناسب، پیگیری دقیق و آموزش دقیق همراهان از ملزومات کنترل مطلوب بیماری است.

## PREPARATIONS AVAILABLE



| Generic name | available as |
|---|---|
| **SYMPATHOMIMETICS USED IN ASTHMA** | |
| Albuterol | Generic, Proventil, Ventolin |
| Albuterol/Ipratropium | Combivent, DuoNeb |
| Arformoterol | Brovana |
| Bitolterol | Tornalate |
| Ephedrine | Generic |
| Epinephrine | Generic, Adrenalin |
| Formoterol | Foradil |
| Formoterol/Budesonide | Symbicort |
| Indecaterol | Arcapta |
| Isoproterenol | Generic, Isuprel |
| Levalbuterol | Xenopex |
| Metaproterenol | Generic, Alupent |
| Olodaterol | Striverdi Respimat |
| Pirbuterol | Maxair |
| Salmeterol | Serevent |
| Salmeterol/Fluticasone | Advair Diskus |
| Terbutaline | Generic, Brethine |
| Vilanterol/Fluticasone | Breo Ellipta |
| **AEROSOL CORTICOSTEROIDS (SEE ALSO CHAPTER 39)** | |
| Beclomethasone | QVAR, Beclovent |
| Budesonide | Generic, Pulmicort |
| Flunisolide | Generic, AeroBid, Aerospan |

| Generic name | available as |
|---|---|
| Fluticasone | Generic, Flovent, Veramyst |
| Mometasone | Generic, Asmanex Twisthaler, Elocon |
| Triamcinolone | Azmacort |
| **LEUKOTRIENE INHIBITORS** | |
| Montelukast | Generic, Singulair |
| Zafirlukast | Generic, Accolate |
| Zileuton | Zyflo |
| **PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS** | |
| Aminophylline (theophylline ethylenediamine, 79% theophylline) | Generic |
| Roflumilast | Daliresp |
| Theophylline | Generic, Elixophyllin, Slo-Phyllin, Uniphyl, Theo-Dur, Theo-24, others |
| **OTHER METHYLXANTHINES** | |
| Dyphylline | Dilor, Dylix, Lufyllin |
| Pentoxifylline (Note: Pentoxifylline is labeled for use in intermittent claudication only.) | Generic, Trental |
| **ANTIMUSCARINIC DRUGS USED IN ASTHMA** | |
| Ipratropium | Generic, Atrovent |
| Tiotropium | Spiriva |
| Aclidinium | Tudorza |
| **ANTIBODY** | |
| Omalizumab | Xolair |

خلاصه: داروهای مورد کاربرد در آسم

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت |
|---|---|---|---|---|
| **آگونیست‌های بتا** | | | | |
| • آلبوترول | آگونیست انتخابی $\beta_2$ | اتساع برونشی سریع و مؤثر | آسم، بیماری انسدادی مزمن ریوی (COPD)، داروی انتخابی در برونکواسپاسم حاد آسم | شکل استنشاقی آئروسل. طول اثر: چندین ساعت. همچنین جهت نبولایزر و مصرف تزریقی نیز در دسترس می‌باشد. سمیت: ترمور، تاکی‌کاردی مصرف بیش از حد: آریتمی |
| • سالمترول | آگونیست انتخابی $\beta_2$ | شروع اثر آهسته، عمدتاً دارای عملکرد پیشگیری کننده، اثرات کورتیکواستروئیدها را تقویت می‌کند. | پروفیلاکسی آسم | شکل استنشاقی آئروسل. طول اثر: ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: ترمور، تاکی‌کاردی. مصرف بیش از حد: آریتمی |
| • متاپروترنول، تربوتالین: مشابه آلبوترول؛ تربوتالین همچنین به عنوان داروی خوراکی در دسترس می‌باشد. | | | | |
| • فرموترول: مشابه سالمترول | | | | |
| • اپی‌نفرین | آگونیست غیرانتخابی $\alpha$ و $\beta$ | اتساع برونشی همراه با سایر اثرات سمپاتومیمتیک بر دستگاه قلبی - عروقی و سایر ارگان‌ها (فصل ۹ را ببینید) | آنافیلاکسی، آسم، (مراجعه به فصل ۹). ندرتاً جهت آسم کاربرد دارد (ترجیحاً آگونیست انتخابی $\beta_2$) | آئروسل، نبولایزر، یا تزریقی (فصل ۹ را ببینید) |
| • ایزوپروترنول | آگونیست $\beta_1$ و $\beta_2$ | اتساع برونشی همراه با اثرات قدرتمند قلبی - عروقی | آسم، ولی داروهای انتخابی $\beta_2$ ارجح می‌باشند. | آئروسل، نبولایزر یا تزریقی (فصل ۹ را ببینید) |
| **کورتیکواستروئیدها، استنشاقی** | | | | |
| • فلوتیکازون | بیان ژنی را تغییر می‌دهد | کاهش واسطه‌های التهابی، پیشگیری‌کننده مؤثر حملات تشدید شده | آسم، و درمان کمکی در COPD تب یونجه (به صورت مصرف در بینی) | آئروسل، طول اثر: چند ساعت. سمیت: طی تجویز به صورت آئروسل، کاهش یافته است. عفونت‌های کاندیدایی و تغییرات تارهای صوتی |
| • بکلومتازون، بودزونید، فلونیزولید، سایرین: مشابه فلوتیکازون | | | | |
| **کورتیکواستروئیدها ـ سیستمیک** | | | | |
| • پردنیزولون | همچون فلوتیکازون | همچون فلوتیکازون | آسم و درمان کمکی در COPD | خوراکی، طول اثر: ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: متعدد (فصل ۳۹ را ببینید) |
| • متیل‌پردنیزولون: فرآورده تزریقی مشابه پردنیزولون | | | | |

خلاصه: داروهای مورد کاربرد در آسم (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت |
|---|---|---|---|---|
| **تثبیت‌کننده ماست‌سل‌ها و سایر سلول‌ها** | | | | |
| • کرومولین، ندوکرومیل (در ایالات متحده در دسترس نیست) | تغییر عملکرد کانال‌های تأخیری کلر، مهار فعال‌شدن سلول‌های التهابی | پیشگیری از اسپاسم حاد برونکیال | آسم (از طرق دیگر در آلرژی‌های چشمی، بینی گوارشی نیز تجویز می‌شود) | آئروسل، طول اثر: ۸–۶ ساعت. سمیت: سرفه. جذب نمی‌شود و بنابراین سمیت کمی دارد. |
| **متیل‌گزانتین‌ها** | | | | |
| • تئوفیلین | نامشخص. مهارکننده فسفودیل استراز، آنتاگونیست گیرنده آدنوزین | اتساع برونشیال، تحریک قلبی، افزایش قدرت عضلات اسکلتی (دیافراگم) | آسم، COPD | خوراکی. طول اثر: ۱۲–۸ ساعت، فرآورده‌های آهسته‌رهش اغلب استفاده می‌شود. سمیت: متعدد (مراجعه به متن) |
| **آنتاگونیست‌های لوکوتری‌ان‌ها** | | | | |
| • مونته‌لوکاست<br>• زفیرلوکاست | بلوک گیرنده‌های لوکوتری‌ان $D_4$ | مهار پاسخ مجاری هوایی به ورزش و آنتی‌ژن | پیشگیری از آسم، به ویژه در کودکان و آسم ناشی از آسپرین | خوراکی، طول اثر: چندین ساعت. سمیت: کم |
| • زیلوتن: لیپوکسی‌ژناز را مهار کرده و سنتز لوکوتری‌ان‌ها را کم می‌کند. | | | | |
| **آنتی‌بادی IGE** | | | | |
| • امالیزوماب | آنتی‌بادی انسانی IgE که میزان IgE موجود در خون را کاهش می‌دهد | حملات تشدید آسم را کم می‌کند | آسم شدید که به درمان با سایر داروهایی که در بالا ذکر شد، جواب نمی‌دهد | تزریقی، طول اثر: ۴–۲ روز. سمیت: واکنش‌های محل تزریق (موارد آنافیلاکسی بسیار نادر). |

# بخش پنجم: داروهای عمل‌کننده در دستگاه اعصاب مرکزی

فصل



## مقدمه‌ای بر فارماکولوژی داروهای مؤثر بر دستگاه اعصاب مرکزی

داروهای مؤثر بر دستگاه اعصاب مرکزی از جمله اولین داروهایی می‌باشند که توسط انسان‌های اولیه مورد شناسایی قرار گرفته‌اند و تا به امروز نیز به عنوان پرکاربردترین دسته دارویی، مورد مصرف قرار می‌گیرند، که شامل داروهایی می‌شوند که محدوده وسیعی از اختلالات روان‌شناختی و نورولوژیک را درمان می‌کنند، همچون داروهایی که باعث تسکین درد، سرکوب تهوع و کاهش تب می‌شوند. علاوه بر اثرات درمانی این داروها، بسیاری از آن‌ها به صورت بدون نسخه و جهت افزایش خلق به کار گرفته می‌شوند.

هر چند در دهه اخیر پیشرفت‌های چشمگیری در روش‌های پژوهشی داروهای مؤثر بر CNS حاصل شده است ولی همچنان، مکانیسم‌های اثر داروهای مختلف بر دستگاه اعصاب مرکزی، به علت پیچیدگی این سیستم به خوبی شناخته نشده است. امروزه مطالعه عملکرد داروها بر یک سلول خاص و یا حتی یک کانال یونی موجود در سیناپس عصبی امکان‌پذیر می‌باشد. یافته‌های حاصل از مطالعات فوق، پایه بسیاری از پیشرفت‌ها در زمینه مطالعات دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد.

نخست آن که تقریباً همه داروهای مؤثر بر دستگاه اعصاب مرکزی، با عمل بر یک گیرنده خاص، انتقال سیناپسی را تنظیم می‌نمایند. داروهای محدودی همچون بیهوش‌کننده‌های عمومی و الکل ممکن است دارای عملکرد غیراختصاصی بر غشا سلولی باشند (هر چند این مورد استثنا نیز به طور کامل پذیرفته شده نمی‌باشد)، که این اعمال بدون واسطه گیرنده نیز موجب ایجاد تغییرات در انتقالات سیناپسی می‌گردد.

دوم آن که، این داروها مهم‌ترین ابزار مطالعه عملکرد دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد. از مکانیسم‌هایی چون تشنج گرفته تا کاهش حافظه طولانی‌مدت، بااین ابزار قابل مطالعه می‌باشند. همان طور که در ادامه به آن اشاره خواهد شد، آگونیست‌هایی که قادر به تقلید عملکرد ناقلین طبیعی سیناپسی هستند (در بسیاری از موارد از ناقل اندوژن نیز اختصاصی‌تر می‌باشند) و همچنین آنتاگونیست‌های دارویی، ابزارهای بسیار مفیدی در این گونه مطالعات می‌باشند.

سوم آن که، ارتباط‌دادن عملکرد این داروها، با اثرات بالینی شناخته شده، موجب پیدایش فرضیه‌های ارزشمندی در توجیه مکانیسم بیماری‌ها شده است. برای مثال یافته‌های موجود در رابطه با اثرات داروهای ضدجنون بر گیرنده‌های دوپامینی، اساس فرضیه‌ای را فراهم آورده‌اند که پاتوفیزیولوژی اسکیزوفرنی را شرح می‌دهد. مطالعه اثرات آگونیست‌های و آنتاگونیست‌های

گوناگون بر گیرنده‌های گاماآمینوبوتیریک اسید[1] (GABA) مغز، منجر به پیدایش نظریه‌هایی در رابطه با پاتوفیزیولوژی بسیاری از بیماری‌ها همچون اضطراب و تشنج گردیده است.

تمام اثرات داروها بر سیستم عصبی نیازمند شناخت کامل از سطوح مختلف مغز از ژن‌ها تا شناخت تغییرات رفتاری است. این فصل، مقدمه‌ای را جهت آشنایی با سازمان‌دهی عملکردی دستگاه اعصاب مرکزی فراهم آورده و تبادلات سیناپسی را که پایه شناخت عملکردها داروهای مورد اشاره در فصل‌های آینده می‌باشند را مورد بحث قرار می‌دهد.

## سازماندهی سیستم عصبی‌مرکزی (CNS)

CNS شامل مغز و طناب نخاعی است که مسئول تجمیع اطلاعات حسی و تولید برون‌ده حرکتی و سایر رفتارهای موردنیاز جهت تعامل موفق با محیط و مهیا بودن شرایط جهت زیستن گونه جانوری در محیط است. مغز انسان حاوی ۱۰۰ میلیون اتصال نورونی است که با انواع مختلف سلول‌های گلیالی محافظت‌کننده، حمایت می‌شود. سلول‌های CNS و نورون‌های آن به انواع مختلف گره‌ها که هسته‌های مختلف مغزی نامیده می‌شود یا به صورت لایه‌های مختلف ساختاری نظیر مخچه و یا هیپوکامپ تقسیم‌بندی می‌شود. اتصال نورونی درون این ساختارها یا بین ساختارهای مختلف سبب تنظیم برون‌ده رفتاری CNS خواهد شد.

### نورون‌ها

نورون‌های سلول‌های تحریک‌پذیر الکتریکی هستند که اطلاعات را از طریق یک فضای الکتروشیمیایی فرآوری و منتقل می‌کنند. انواع مختلف نورون‌ها در CNS وجود داشته و براساس راه‌های زیر طبقه‌بندی می‌شوند. به واسطه عملکرد، به واسطه محل قرارگیری آنها و به واسطه نوروترانسمیتر رها شده توسط آنها. یک نورون تیپیکال حاوی بدنه سلولی (یا سوما) و یک بخش خاص که دندریت و آکسون نامیده می‌شود (شکل ۱-۲۱) می‌باشد. دندریت‌ها که از شبکه پیچیده‌ای از انشعابات تشکیل شده است که درخت دندریتی نامیده شده و اطلاعات را از سایر نورون‌ها دریافت نموده و این اطلاعات را به بدنه سلول (یا سوما) منتقل می‌کند. آکسون پیام برون‌ده نورون را از بدنه سلولی، گاهی به فاصله بسیار طولانی، به نورون بعدی منتقل می‌کند. نورون‌ها ممکن است حاوی صدها دندریت باشند اما عموماً حاوی یک آکسون هستند، اگرچه که آکسون می‌تواند شاخه‌شاخه شده تا با چندین نورون بعدی در ارتباط باشد. پایانه آکسونی که با سایر نورون‌ها ارتباط برقرار می‌کند یک تماس خاص را ایجاد می‌کند که سیناپس نامیده می‌شود که زمانی که نوروترانسمیتر آزاد می‌شود به فضای سیناپسی آزاد شده تا با گیرنده نورون بعدی وارد واکنش شود.

### نوروگلیا

علاوه بر نورون، تعداد زیادی از سلول‌های حفاظتی غیر نورونی وجود دارند که نوروگلیا یا گلیا نامیده شده و کارکردهای مختلفی در CNS دارد. آستروسیت‌ها بیشترین تعداد سلول‌های گلیالی را شامل می‌شوند و نقش‌های حفاظتی شامل فراهم نمودن متابولیت‌های تغذیه‌ای برای نورون‌ها، و حفظ غلظت یونی خارج‌سلولی یون‌ها برای سلول‌های نورونی می‌باشد. علاوه بر این پروسه‌های آستروسیتی با سیناپس‌های نورونی در ارتباط بوده و در حذف یا بازتولید نوروترانسمیترها پس از رهاسازی نقش مهمی را ایفا می‌کند (ادامه را ببینید).

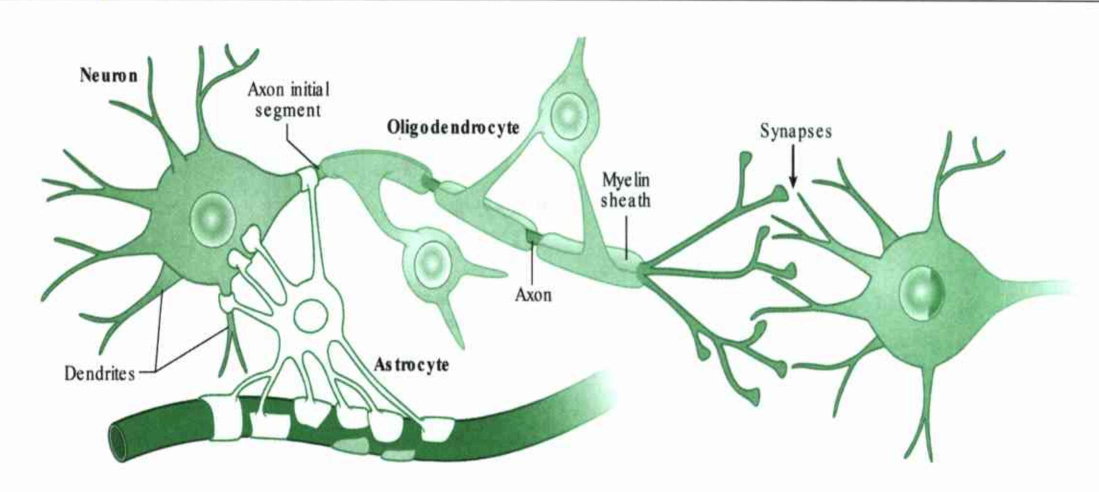
اولیگودندروسیت سلول‌هایی هستند که سبب ایجاد پوششی در اطراف آکسون‌ها هستند که پوشش میلینی می‌باشد (شکل ۱-۲۲). مشابه سلول‌های شوان در نورون‌های محیطی غشاء میلینی تولید شده توسط اولیگودندروسیت‌ها سرعت هدایت پیام را افزایش می‌یابد. آسیب به اولیگودندروسیت‌ها در بیماری MS (مولتیپل اسکلروزیس) رخ داده و بنابراین می‌تواند هدف درمانی باشد.

میکروگلی‌ها ماکروفاژهای تخصص‌یافته‌ای هستند که از مغز و استخوان تشکیل شده و در CNS یافت شده و اصلی‌ترین دفاع سیستم ایمنی مغزی می‌باشد. این سلول‌ها در فرآیندهای التهابی ـ مغزی در بیماری از حالت‌های پاتولوژیک نظیر بیماری‌های نورودژنراتیو دخیل هستند.

### سد خونی ـ مغزی

سد خونی ـ مغزی (BBB[2]) یک لایه محافظ متشکل از لایه آندوتلیوم سلول‌های خونی و لایه خارجی CNS بوده که نفوذ مواد و داروها به مغز را محدود می‌کند. این لایه شامل وجود اتصالات محکم سلول‌های آندوتلیال مویرگی است. بنابراین برای ورود به CNS داروها بایستی بسیار آب‌گریز بوده و در عین حال از مکانیسم‌های انتقالی خاصی بهره ببرد. برای مثال آنتی‌هیستامین‌های نسل دوم سبب خواب‌آلودگی کمتری می‌شوند زیرا این داروها نسبت به نسل قدیمی خود بسیار

1- γ-aminobutyric acid 2- Blodd Brain Barrier

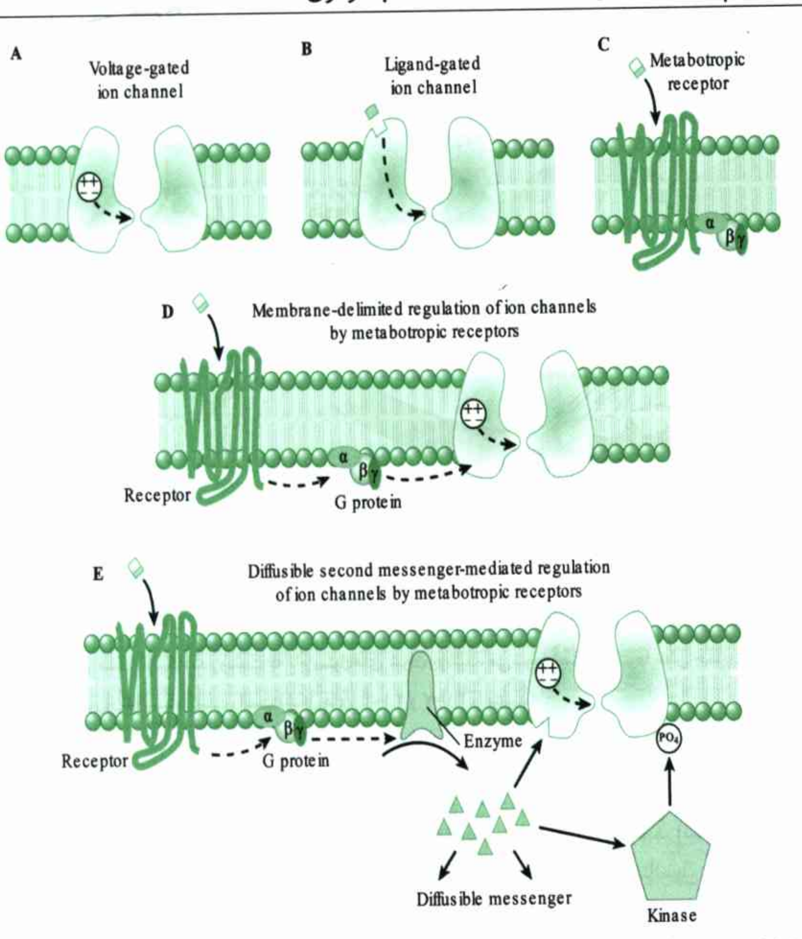



**شکل ۱-۲۱.** نورون و گلیا در CNS. یک نورون تیپیک حاوی جسم سلولی (یا سوما) که پاسخ‌های سیناپسی را از درخت دندریتی دریافت می‌کند. این پاسخ‌های سیناپسی در آکسون بخش ابتدایی، که حاوی جمعیت زیادی از کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ هستند، تجمیع یافته‌اند. در صورتی که یک پتانسیل عمل آغاز شود از سمت آکسون به انتهای سیناپس منتقل شده و به سایر نورون‌ها منتقل می‌شود. آکسون نورون‌های طویل توسط غلاف میلین ساخته شده از سلول‌های مشابه اولیگودندروسیت به نام سلول‌های شوان پوشیده می‌شود. آستروسیت‌ها نقش حمایت را در CNS ایفا می‌کنند و عملکرد آنها در سیناپس‌های نورون‌ها بسیار کلیدی است (شکل‌های ۴-۲۱ و ۷-۲۱ را ببینید).

قطبی‌تر بوده و لذا کمتر دارد CNS می‌شوند و کمتر از BBB عبور می‌کنند (فصل ۱۶ را ببینید). بسیاری از مواد غذایی شامل گلوکز و اسیدهای آمینه ناقلین خاصی دارند که به آنها اجازه عبور از سد خونی ـ مغزی را می‌دهد. L- دوپا که پیش‌ساز نوروترانسمیتر دوپامین است می‌تواند وارد مغز شده، که از ناقل آمینواسیدها استفاده می‌کند، در حالی که دوپامین نمی‌تواند از BBB عبور کند. بنابراین مصرف خوراکی L- دوپا، اما نه دوپامین، می‌تواند در ساخت و افزایش سطح دوپامین مغز در بیماری پارکینسون مورد توجه قرار گیرد. بخشی از مغز که بخش Circum ventricular نامیده می‌شود فاقد BBB طبیعی است. این منطقه شامل نمونه‌های خون، نظیر منطقه استفراغی postrema و مناطقی که نوروهورمون‌ها را به گردش خون می‌ریزد، می‌باشد.

## کانال‌های یونی و گیرنده‌های ناقلین عصبی

کانال‌های موجود در غشا سلول‌های عصبی برپایه مکانیسم‌های کنترلی آن‌ها (باز و بسته‌شدن کانال) به دو نوع کانال تقسیم‌بندی شده‌اند. **کانال‌های وابسته به ولتاژ (Voltage-gated)** و **کانال‌های وابسته به لیگاند** (شکل ۲A,B-۲۱). کانال‌های وابسته به ولتاژ به تغییرات پتانسیل غشا واکنش نشان می‌دهند. کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ موجود در قلب که در فصل ۱۴ مورد بحث قرار گرفته‌اند، مثالی از این دسته کانال‌ها محسوب می‌شوند. در سلول عصبی، این دسته از کانال‌ها در سگمان ابتدایی اکسون متمرکز شده و مسوول ایجاد پتانسیل عمل‌های سریع می‌باشند که انتقال پیام از جسم سلولی به انتهای عصب را مقدور می‌سازد (شکل ۱-۲۱). انواع بسیاری از کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی و پتاسیم در ناحیه جسم سلولی، دندریت و سگمان ابتدایی سلول عصبی یافت شده‌اند که آهسته‌تر عمل نموده و سرعت انتقال پیام عصبی را تنظیم می‌نمایند. به عنوان مثال بازشدنِ بعضی از انواع کانال‌های پتاسیمی موجود در سلول منجر به آهسته‌شدن روند دپلاریزاسیون شده و لذا به عنوان ترمز محدودکننده انتقال موج عصبی شناخته می‌شوند. توکسین‌های گیاهی و جانوری که چندین نوع مختلف از کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ را تحت تأثیر قرار می‌گیرد، گزینه خوبی جهت بررسی عملکرد این کانال‌ها می‌باشند (کادر توکسین‌های طبیعی، ابزاری جهت شناسایی کانال‌های یونی را ببینید؛ جدول ۱-۲۱ را ببینید).




**شکل ۲-۲۱.** انواع کانال‌های یونی و گیرنده‌های نوروترانسمیتری موجود در CNS. **A.** یک کانال وابسته به ولتاژ را نشان می‌دهد که جزء پروتئینی حس‌گر ولتاژ، باز و بسته‌شدن کانال (پیکان نقطه‌چین) را کنترل می‌کند. **B.** یک کانال وابسته به لیگاند را نشان می‌دهد که اتصال ناقل عصبی به گیرنده کانال یونی باز و بسته‌شدن کانال (پیکان نقطه‌چین) را کنترل می‌نماید. **C** یک پروتئین G متصل به گیرنده (متابوتروپیک) را نشان می‌دهد که پروتئین G را تنظیم می‌کند. **E,D** دو مسیری که گیرنده‌های متابوتروپیک کانال‌های یونی را فعال می‌کنند را نشان می‌دهد. پروتئین‌های G فعال شده می‌توانند به‌طور مستقیم جهت تعدیل کانال‌های یونی عمل کنند. **(D)** یا پروتئین‌های G می‌توانند یک آنزیمی را فعال نموده که پیامبرهای ثانویه قابل انتشاری را تولید می‌کند. **(E)** برای مثال cAMP که می‌تواند با کانال‌های یونی تداخل نموده یا کیناز را فعال کند که نهایتاً سبب فسفریله کردن و تعدیل کردن کانال‌های یونی می‌شود.

ناقلین با اتصال به دو گروه گیرنده، اثرات خود را اعمال می‌کنند. از گروه اول با عنوان **کانال‌های وابسته لیگاند**[1] یا **گیرنده‌های یونوتروپیک**[2] یاد می‌شود. این گیرنده‌ها از زیر جزءهایی تشکیل شده‌اند که لیگاند مستقیماً به آنها متصل و کانال‌ها را که از اجزاء کمپلکس گیرنده هستند، باز می‌کند (شکل ۶-۲۲ را ببینید). این کانال‌ها نسبت به پتانسیل غشا فاقد حساسیت و یا دارای حساسیت اندکی می‌باشند. فعال‌شدن این کانال‌ها، به طور معمول باعث بازشدن کوتاه مدت کانال (چند میلی‌ثانیه تا ۱۰ میلی‌ثانیه) می‌گردد. کانال‌های وابسته به لیگاند، مسوول انتقالات سریع سیناپسی معمول، در مسیرهای سلسله مراقبتی موجود در CNS می‌باشند (به ادامه بحث مراجعه نمایید).

گروه دوم گیرنده‌های نوروترانسمیتری با نام **گیرنده‌های متابوتروپیک** خوانده می‌شوند (شکل 2C-۲۱ را ببینید). اینها ۷ پروتئین G ترانس ممبران متصل به گیرنده می‌باشند که در فصل

1- Ligand-gated channels 2- ionotropic receptors

### توکسین‌های طبیعی: ابزارهایی جهت شناخت کانال‌های یونی

روند تکامل در ایجاد توکسین‌های طبیعی به صورتی خستگی‌ناپذیر عمل کرده است. آرایش متنوع تعداد محدودی اسید آمینه باعث تشکیل انواع متنوعی از پپتیدها و به مدد آن ایجاد طیف وسیعی از ترکیبات توکسینی گردیده است. برای مثال، یک حلزون شکارگر دریایی به نام کونوس[1]، تخمیناً دارای حداقل ۵۰۰ گونه مختلف می‌باشد و هرگونه نیز دارای زهرهایی مختلف حاوی ۵۰ تا ۲۰۰ اسید آمینه گوناگون می‌باشد. علاوه بر آن، دوپلیکاسیون پروتئین در گونه‌های کونوس بسیار کم می‌باشد. از سایر جانورانی که دارای سموم طبیعی و مفید می‌باشند، می‌توان به مارها، قورباغه‌ها، عنکبوت‌ها، زنبورها و عقرب‌ها اشاره نمود. ذکر انواع گیاهی نیز که دارای مواد زهری (درمانی) هستند، از حوصله این بخش خارج است و در بسیاری از فصول این کتاب مورد بحث قرار گرفته است.

از آنجایی که بسیاری از سموم بر کانال‌های یونی اثر می‌کنند، این مواد ابزار بسیار مناسبی جهت مطالعه عملکرد کانال‌ها، محسوب می‌شوند. در حقیقت بسیاری از اطلاعات کنونی ما از خواص کانال‌های یونی، مرهون مطالعاتی می‌باشد که مقادیر ناچیز ولی پرقدرت زهرهای اختصاصی را مورد مطالعه قرار داده‌اند. این زهرها، عمدتاً کانال‌های یونی حساس به ولتاژ را هدف قرار می‌دهند ولی بعضی از توکسین‌های مفید نیز گیرنده‌های ناقلین سیناپسی را بلوک می‌نمایند. در جدول ۱-۲۱ بعضی از توکسین‌های پرکاربرد در تحقیقات، شیوه عمل و منبع آنها، آورده شده است.

۲ شرح داده شده‌اند. اتصال ناقل به این نوع گیرنده‌ها مستقیماً باعث بازشدن کانال‌ها نمی‌شود. بلکه این اتصال با واسطه G پروتئین، منجر به تولید پیامبر ثانویه و نهایتاً تنظیم کانال‌های وابسته به ولتاژ می‌شود.

در نورون‌ها فعال شدن نوروترانسمیترهای متابوتروپیک غالباً منجر به تعدیل کانال‌های وابسته به ولتاژ می‌شود. این تداخلات عمدتاً در سطح غشاء رخ می‌دهد و از آن با عنوان مسیرهای **محدود به غشا**[2] یاد می‌شود (شکل 2D-۲۱).در چنین مواردی، پروتئین G (اغلب زیر واحد $\beta\gamma$) مستقیماً با کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ، وارد عمل می‌شود. در مجموع، دو نوع ازکانال‌های وابسته به ولتاژ به عنوان هدف این نوع انتقال پیام می‌باشند: کانال‌های کلسیمی و کانال‌های پتاسیمی، تأثیر پروتئین G برکانال‌های کلسیمی باعث مهار عملکرد این کانال‌ها می‌گردد. این مکانیسم باعث ایجاد مهار پیش‌سیناپسی هنگام فعال‌شدن گیرنده‌های متابوتروپیک پیش‌سیناپسی می‌گردد. در مقابل، زمانی که این گیرنده‌ها در مکان‌های پس‌سیناپسی واقع شده باشند، باعث فعال‌شدن کانال‌های پتاسیمی (بازشدن کانال‌های پتاسیمی) شده و موجب آهسته‌شدن مهار پس سیناپسی می‌گردند. گیرنده‌های متابوتروپیک همچنین قادر هستند با واسطه **پیامبرهای ثانویه قابل انتشار**[3] تأثیرات غیرمستقیم خود را اعمال نموده و کانال‌های وابسته به ولتاژ را تنظیم نمایند (شکل 2E-۲۱). مثال معمول این عملکرد گیرنده‌های آدرنرژیک بتا می‌باشند که با ساخت cAMP از طریق آنزیم آدنیلیل سیکلاز، فعالیت می‌نمایند (فصل ۲ را ببینید). فعالیت نامحدود غشایی در بخش‌های کوچکی از غشا اتفاق می‌کند حال آن که تأثیرات وابسته به پیامبر ثانویه تا مناطق دورتری از غشاء، انتشار می‌یابد. در نهایت آن که نقش سودمند پروتئین G در انتقال پیام عصبی توسط گیرنده‌ها آن است که برخلاف تأثیرات کوتاه مدت گیرنده‌های یونوتروپیک، فعالیت گیرنده‌های متابوتروپیک می‌تواند از ۱۰ ثانیه تا چند دقیقه به طول انجامد. گیرنده‌های متابوتروپیک با غلبه نسبی در سراسر سیستم عصبی CNS گسترش یافته‌اند (به ادامه بحث را ببینید).

## سیناپس و پتانسیل‌های سیناپسی

ارتباطات بین سلول‌های عصبی در CNS، عمدتاً توسط سیناپس‌های شیمیایی برقرار می‌گردد (موارد معدودی از ارتباطات الکتریکی بین سلول‌های عصبی نیز به ثبت رسیده است که به نظر می‌رسد نقش مهمی در هماهنگ‌کردن جریان‌های عصبی ایفا نمایند). در ادامه خلاصه‌ای از وقایعی که طی انتقالات سیناپسی، روی می‌دهد، مورد بررسی قرار می‌گیرد.

پتانسیل عمل در رشته عصبی پیش سیناپسی به سمت پایانه سیناپسی حرکت کرده وکانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ در غشا عصبی انتهایی را فعال می‌نماید (رجوع به شکل ۳-۶). کانال‌های کلسیمی مسوول رهاسازی نوروترانسمیتر، عموماً به داروهای بلوک‌کننده کلسیمی که در فصل ۱۲ مورد بررسی قرار گرفت (وراپامیل و ...) مقاوم می‌باشند ولی در برابر برخی توکسین‌های خاص دریایی و یون‌های فلزی، حساس می‌باشند

1- Conus
2- membrane-delimited pathways
3- Diffusible second messengers

جدول ۱-۲۱ بعضی از سموم به کار گرفته شده در یافتن کانال‌های یونی

| نوع کانال | عملکرد زهر | منبع |
|---|---|---|
| **وابسته به ولتاژ** | | |
| کانال‌های سدیمی | | |
| ترودوتوکسین (TTX) | بلوک گیرنده از خارج | ماهی بادکنکی |
| باتراکوتوکسین (BTX) | غیر فعال‌شدن آهسته، تغییر در فعالیت | قورباغه کلمبیایی |
| کانال‌های پتاسیمی | | |
| آپامین | بلوک کانال کلسیم کم فعال شده با Ca | زنبور عسل |
| کاریبدوتوکسین | بلوک کانال‌های پتاسیم بسیار فعال شونده با Ca | عقرب |
| کانال‌های کلسیمی | | |
| امگاکونوتوکسین (ω-CTX-GVIA) | بلوک کانال‌های نوع N | حلزون مخروطی Pacific |
| آگاتوکسین (ω-AGAIVA) | بلوک کانال‌های نوع P | عنکبوت تار مخروطی |
| **وابسته به لیگاند** | | |
| گیرنده نیکوتینی استیل کولین | | |
| α- بونگاروتوکسین | آنتاگونیست غیرقابل برگشت | مار دریایی |
| گیرنده $GABA_A$ | | |
| پیکروتوکسین | بلوک کانال | گیاه South pacific |
| گیرنده‌های گلیسین | | |
| استرکنین | آنتاگونیست رقابتی | گیاه هندی |
| گیرنده‌های AMPA | | |
| فیلانتوتوکسین | بلوک کانال | زنبور (غیرعسلی) |

(رجوع به جدول‌های ۴-۱۲ و ۱-۲۱). ورود جریان کلسیمی به نواحی انتهایی رشته عصبی و افزایش غلظت کلسیم در آن نواحی باعث اتصال وزیکول‌های سیناپسی به غشاء پیش سیناپسی می‌شود. ترانسمیترهای موجود در وزیکول وارد شکاف سیناپسی شده و بر روی گیرنده‌های غشأ پس سیناپسی پخش می‌شوند. اتصال نوروترانسمیتر به گیرنده، باعث باز شدن کانال‌ها (به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم که در بالا اشاره شد) و بروز تغییرات جزئی در هدایت عصبی از غشا سلول عصبی (نفوذپذیری به یون‌ها) پس سیناپسی می‌گردد. فاصله زمانی رسیدن پتانسیل عمل پیش سیناپسی تا ایجاد پاسخ پس سیناپسی ،حدوداً ۰/۵ میلی ثانیه می‌باشد. بخش عمده این زمان صرف فرآیندها رهاسازی نوروترانسمیترها به ویژه بازشدن کانال‌های کلسیمی می‌شود.

نخستین آنالیز سیستماتیک پتانسیل‌های سیناپسی در CNS، توسط اکلس[1] و همکارانش در دهه ۱۹۵۰ و با ثبت پتانسیل درون سلولی یک نورون محرکه نخاعی، صورت پذیرفت. با ورود میکروالکترود به سلول، یک تغییر ناگهانی در پتانسیل عمل به میزان حدوداً ۶۰mV-، ثبت می‌گردید (شکل ۳-۲۱). این ولتاژ در واقع همان تپانسیل استراحت غشای عصبی می‌باشد. این نورون حرکتی، از دو مسیر تحریکی و مهاری تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

هنگامی که مسیر تحریکی فعال می‌گردد، یک موج دپلاریزاسیون کوچک یا **پتانسیل پس سیناپسی تحریکی**[2]، ثبت می‌شود. تأثیر ترانسمیترهای تحریک‌کننده بر گیرنده‌های یونوتروپیک باعث افزایش نفوذپذیری کاتیون و به موجب آن ایجاد پتانسیل مزبور می‌گردد. هنگامی که سیناپس‌های تحریکی اضافه‌تری فعال شود یک مجموعه از EPSP درجه‌بندی شده جهت افزایش اندازه دپولاریزاسیون به وجود می‌آید (شکل ۳-۲۱، بالا، تجمع فضایی، وسط). هنگامی که تعداد کافی از رشته‌های عصبی تحریکی، فعال می‌شوند، پتانسیل پس سیناپسی تحریکی (EPSP)، سلول پس سیناپسی را به حد آستانه می‌رساند و پتانسیل عمل "همه یا هیچ"[3] تولید می‌گردد. به‌طور جایگزین در صورتی که تحریک مکرر یک برون‌ده تحریکی رخ دهد، تجمع زمانی EPSP ممکن است به سطح تحریک آستانه برسد (شکل ۳-۲۱، بالا، راست).

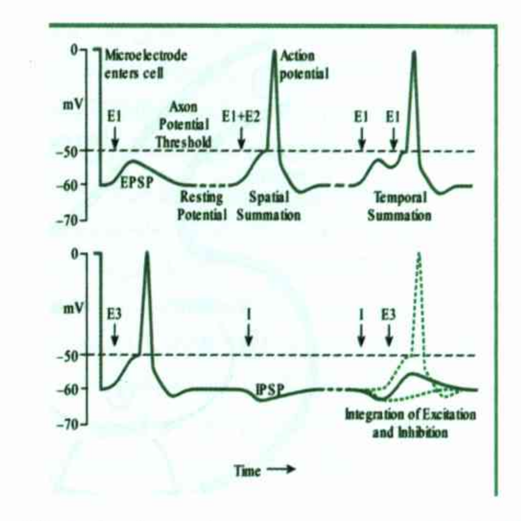
1- Eccles
2- Excitatory postsynaptic potential-EPSP
3- all-or-none

بروز پتانسیل پس‌سیناپسی (EPSP) تحریکی می‌گردد. در نتیجه پتانسیل پس‌سیناپسی تحریکی (EPSP) که قادر به برانگیختن پتانسیل عمل در وضعیت استراحت می‌باشد، توانایی ایجاد چنین پتانسیل عملی را در هنگام وجود پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری (IPSP) ندارد (شکل ۳-۲۱، پایین، راست). نوع دوم مهار، **مهار پیش سیناپسی**[2] نامیده می‌شود. این نوع مهار، اولین بار در مورد رشته‌های حسی که وارد طناب نخاعی می‌شوند، شرح داده شده است، جایی که پایانه‌های سیناپسی تحریکی، سیناپس‌هایی با نام "سیناپس‌های اکسواکسونیک[3] دریافت می‌داشتند (در ادامه شرح داده خواهد شد). فعالیت سیناپس‌های اکسواکسونیک میزان نوروترانسمیتر رها شده از انتهای رشته‌های حسی را کاهش می‌دهند. اگر چه ممکن است به نظر برسد که سیناپس‌های اکسواکسونیک محدود به طناب نخاعی می‌باشند ولی در واقع گیرنده‌های مهار پیش‌سیناپسی تقریباً در تمامی پایانه‌های پیش‌سیناپسی موجود در مغز یافت می‌شوند. تأثیر نوروترانسمیترها بر سیناپس‌های مجاور باعث فعال‌شدن گیرنده‌های پیش‌سیناپسی (اتورسپتورها) می‌شود.

## مکان‌های اثر دارو

در واقع، تمامی داروهایی که بر CNS تأثیرگذار هستند، به نوعی در بعضی مراحل انتقالات سیناپس‌های شیمیایی، دخیل می‌باشند. شکل ۴-۲۱ بعضی از این مراحل را که قابل تغییر هستند، نشان می‌دهد. به‌طور کلی این تأثیرات وابسته به ترانسمیتر، به دو دسته پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی قابل تقسیم می‌باشند.

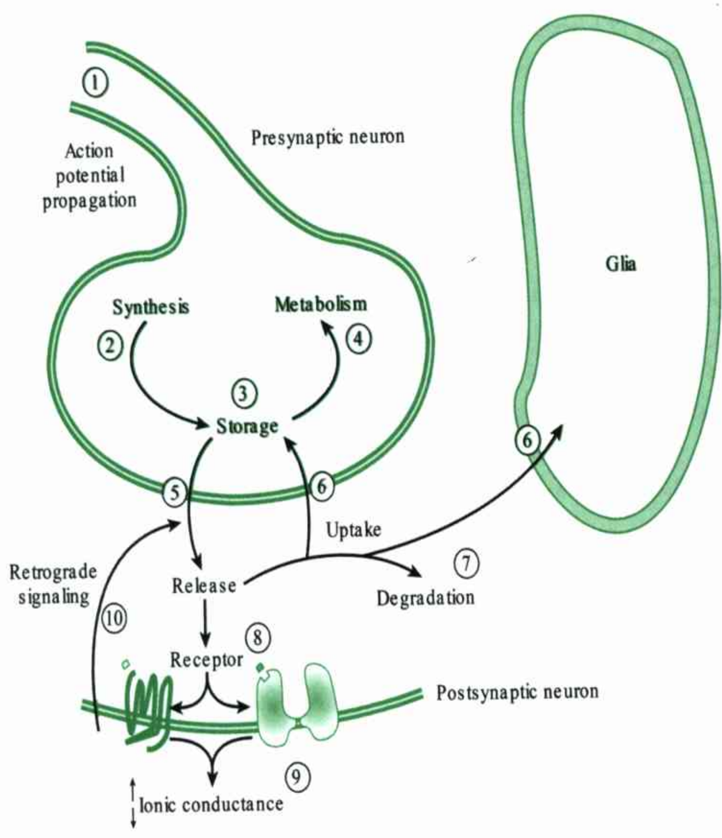
داروهایی که در ساخت، ذخیره، متابولیسم و رهاسازی نوروترانسمیترها دخیل می‌باشند، در دسته پیش سیناپسی طبقه‌بندی می‌شوند. با مهار ساخت یا ذخیره نوروترانسمیتر، انتقال سیناپسی کاهش می‌یابد. به عنوان مثال رزرپین[4] با تداخل در ذخیره داخل سلولی نوروترانسمیترها باعث تخلیه سیناپس‌های مونوآمین از ترانسمیتر می‌گردد. مهار کاتابولیسم نوروترانسمیترها در داخل اعصاب انتهایی، باعث افزایش غلظت نوروترانسمیترها می‌شود که این خود باعث رهاسازی مقادیر بیشتری از نوروترانسمیترها حین تحریک عصبی می‌گردد. داروها همچنین ممکن است بر رهاسازی ترانسمیترها نیز اثرگذار باشند. آمفتامین‌های محرک باعث القا رهاسازی کاته‌کولامین‌ها از




**شکل ۳-۲۱.** پتانسیل‌های پس‌سیناپسی و تولید پتانسیل عمل. **A.** (بالا) ثبت ولتاژ را به دنبال ورود میکروالکترود به سلول‌های پس‌سیناپسی و پتانسیل استراحت ۶۰mV- پس از آن را نشان می‌دهد. تحریک یک مسیر تحریکی (E1، چپ) سبب دپولاریزاسیون گذرا می‌شود که سبب پتانسیل پس‌سیناپسی (EPSP) می‌شود. تحریک خودبه‌خودی چندین سیناپس تحریکی (E1+ E2، وسط) اندازه دپولاریزاسیون را افزایش داده و بنابراین به سطح آستانه برای تولید پتانسیل عمل می‌رسد. به‌طور جایگزین عبور جریان از یک ورودی منفرد می‌تواند به‌طور وقتی به سطح آستانه برساند (E1+ E2، راست). **B.** (پایین) تداخل سیناپس‌های تحریکی و مهاری را نشان می‌دهد. در سمت چپ محرک‌های تحریکی فوق آستانه‌ای (E3) یک پتانسیل عمل را به وجود می‌آورد. در مرکز یک مسیر مهاری (I) سبب تولید یک جریان هایپرپولاریزاسیون می‌شود که پتانسل پس‌سیناپسی مهاری (IPSP) نامیده می‌شود. در سمت راست در صورتی که ورودی تحریکی فوق آستانه‌ای قبل (E3) اندکی پس از ورودی مهاری (I) داده شود. IPSP پتانسیل تحریکی از رسیدن به سطح آستانه مهار می‌کند.

فعالیت مسیر مهاری با هیپرپلاریزه‌شدن غشای عصبی ناشی از بازشدن اختصاصی کانال‌های کلر، موجب تولید **پتانسیل پس سیناپسی مهاری**[1] (IPSP) می‌گردد (شکل ۳-۲۱، پایین، وسط). از آنجایی که تعادل پتانسیل کلر تنها اندکی منفی‌تر از پتانسیل استراحت (~65mV-) می‌باشد، هیپرپلاریزاسیون دارای ابعاد کوچکی بوده و تنها تأثیر اندکی در عمل مهاری دارا می‌باشد (فصل ۱۴ را ببینید). گشوده‌شدن کانال‌های کلر حین یک پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری باعث افزایش نفوذپذیری غشا شده که همین امر ایجاد هرگونه تغییرات در پتانسیل غشا را با دشواری روبرو می‌سازد. اثر فوق باعث کاهش تغییرات پتانسیل غشا حین

1- Inhibitory post synaptic potential
2- Presynaptic inhibition
3- Axoaxonic synapses
4- Reserpine




**شکل ۴-۲۱.** مکان‌های اثرات دارو. نمایی شماتیک از مراحلی که داروها قادر به تغییر انتقالات سیناپسی هستند. (۱) پتانسیل عمل در رشته پیش‌سیناپسی؛ (۲) ساخت ترانسمیتر؛ (۳) ذخیره‌سازی؛ (۴) متابولیسم؛ (۵) رهاسازی؛ (۶) بازجذب به انتهای عصب یا جذب به داخل سلول گلیال؛ (۷) تجزیه؛ (۸) گیرنده برای ناقل؛ (۹) گیرنده جهت نوروترانسمیتر یا کاهش هدایت یونی؛ (۱۰) پیام‌رسانی پس‌نورد.

سیناپس‌های آدرنرژیک می‌گردند (فصول ۶، ۹ و ۳۲ را ببینید). کاپسایسین[۱] موجب رهاسازی پپتید ماده P از نرون‌های حسی می‌شود و سم تتانوس[۲] رهاسازی ترانسمیتر را بلوک می‌نماید. عملکرد نوروترانسمیتر پس از رهاسازی آن به داخل شکاف سیناپسی توسط بازجذب و یا تجزیه خاتمه می‌یابد. اغلب نوروترانسمیترها، مجدداً توسط انتهای سیناپسی و یا سلول‌های احاطه‌کننده نوروگلیا بازجذب می‌شوند. به عنوان مثال کوکائین با مهار بازجذب کاته‌کولامین‌ها، باعث تقویت عملکرد این آمین‌ها در سیناپس‌های آدرنرژیک می‌شود ولی استیل کولین توسط تجزیه آنزیمی غیرفعال می‌شود. آنتی‌کولین استرازها، با مهار تجزیه استیل کولین، عملکرد آن را طولامی می‌نمایند (فصل ۷ را ببینید). تاکنون هیچ مکانیسم بازجذبی جهت شمار کثیر پپتیدهای CNS یافت نشده است و همچنان آنزیم‌های تجزیه‌کننده خاصی مسوول پایان بخشیدن به عملکرد این ترانسمیترهای پپتیدی، قلمداد می‌شوند.

اولین مکان اثر داروها در نواحی پس سیناپسی، گیرنده‌های ترانسمیتری می‌باشد. بعضی از داروها به صورت آگونیست عمل می‌نمایند. از این جمله می‌توان به اوپیوئیدها اشاره نمود که در واقع مقلد عملکرد انکفالین‌ها می‌باشند. بعضی دیگر بلوک‌کننده عملکرد گیرنده‌ها می‌باشند. بسیاری از داروهای مؤثر بر CNS دارای مکانیسم عمل آنتاگونیستی بر گیرنده‌های ترانسمیتری می‌باشند. به عنوان مثال استریکنین[۳] یک بلوک‌کننده ترانسمیتر مهاری گلیسین می‌باشد. بلوک این ترانسمیتر مهاری باعث افزایش تحریک‌پذیری می‌شود که خود توجیه‌کننده تأثیرات

1- Capsaicin
2- Tetanus toxin
3- Strychnine

تشنج‌زای داروی استریکنین می‌باشد. هم چنین دارو، ممکن است مستقیماً بر گیرنده کانال‌های یونوتروپیک اثر کند. برای مثال داروی هوشبر کتامین به زیرواحد گیرنده NMDA گلوتاماتی متصل شده و با اتصال به‌کانال‌های یونی، و انتقال یونی را تغییر می‌دهد. در مورد گیرنده‌های متابوتروپیک، دارو می‌تواند هر کدام از مراحل پایین‌دستی را تقویت و تحریک کند. شاید بهترین مثال را بتوان از متیل گزانتین‌ها نام برد که می‌تواند پاسخ نوروترانسمیتری را از طریق افزایش cAMP تغییر دهد. در غلظت‌های بالا متیل گزانتین‌ها سطح cAMP را با مسدودکردن متابولیسم آن و افزایش طول اثر آن تقویت می‌کنند.

یک نگاه سنتی به سیناپس آن است که مانند یک دریچه عمل می‌کند و اجازه انتقال در یک جهت را می‌دهد. ولی، امروزه آشکار است که سیناپس می‌تواند با ایجاد سیگنال‌هایی که به طور رو به عقب، نواحی انتهایی پیش‌سیناپسی را تحت تأثیر قرار می‌دهند، باعث تنظیم رهاسازی ناقل‌ها گردد. اندوکانابینوئیدها، از بهترین مثال‌های ثبت شده از این نوع پیام‌رسانی پس‌نورد (رو به عقب)[1] می‌باشند. فعالیت پس‌سیناپسی منجر به ساخت و رهاسازی اندوکانابینوئیدها می‌شود که نهایتاً به‌گیرنده‌های نواحی انتهایی پیش‌سیناپسی متصل می‌شوند. گاز اکسید نیتریک (NO) نیز اگرچه از مدت‌ها پیش با عنوان یک پیامبر پس‌نورد شناخته می‌شود ولی نقش فیزیولوژیک آن در CNS، همچنان مشخص نمی‌باشد.

در حقیقت اساس انتخابی‌بودن تأثیر داروها بر CNS، آن است که گروه‌های مختلف سلول‌ها در CNS، دارای نوروترانسمیترهای متفاوتی می‌باشند. این نوروترانسمیترها اگرچه جزء سیستم نورونی قرار می‌گیرد اما از لحاظ عملکردی با CNS متفاوت هستند که این جدایی نورونی برای متخصصین علوم اعصاب شرایطی را فراهم می‌کند تا رهیافت‌های جدیدی برای آنالیز عملکرد CNS و درمان شرایط پاتولوژیک شناسایی کنند. دوم اینکه انواع مختلفی از گیرنده برای هر نوروترانسمیتر وجود دارد. برای مثال حداقل ۱۴ نوع مختلف گیرنده سروتونین توسط ژن‌های مختلف کد می‌شوند. که این گیرنده‌ها توزیع سلولی متفاوتی در CNS دارند که شرایط را جهت توسعه و ساخت داروهای خاص برای گیرنده‌های خاص و عملکرد CNS فراهم می‌کند.

## تشکیلات سلولی مغز

اغلب، می‌توان سیستم‌های نرونی موجود در دستگاه اعصاب مرکزی را به دو دسته عمده تقسیم نمود: سیستم **سلسله مراتبی**[2] و سیستم **غیراختصاصی**[3] یا **منتشر**[4].

## سیستم سلسله مراتبی

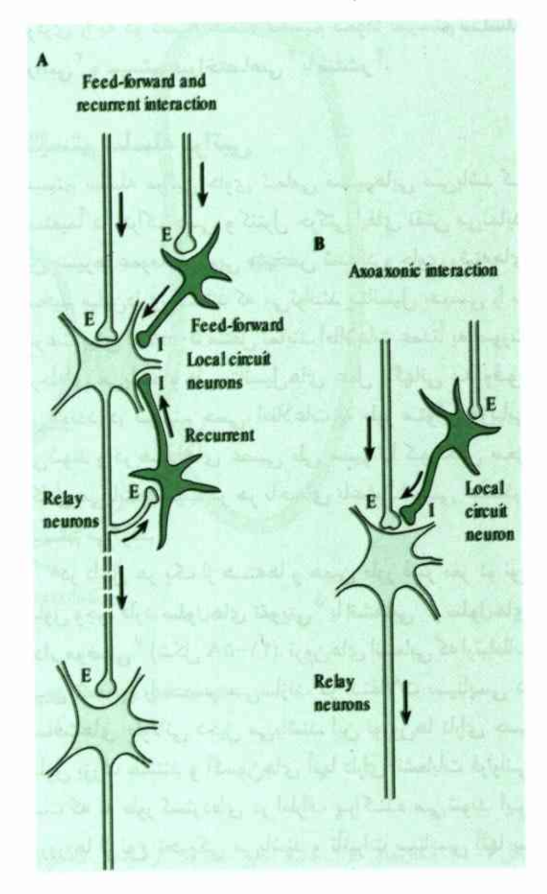
سیستم سلسله مراتبی حاوی تمامی مسیرهایی می‌باشد که مستقیماً در ادراک حسی و کنترل حرکتی ایفای نقش می‌نماید. این مسیرها عموماً به خوبی مشخص شده‌اند و حاوی رشته‌های ضخیم میلین‌داری هستند که می‌توانند پتانسیل عصبی را با سرعت بیش از ۵۰m/s منتقل نمایند. اطلاعات عمدتاً به صورت مرحله‌ای می‌باشد و طی پتانسیل‌های عمل ناگهانی به وقوع می‌پیوندد. در سیستم حسی، اطلاعات به طور متوالی ارزیابی می‌شوند و در هسته‌های عصبی طی مسیر تا کورتکس مغز، تکامل می‌یابند. آسیب در هر ناحیه‌ای باعث ناتوانی عملکرد سیستم می‌گردد.

در داخل هر یک از هسته‌ها و همین طور قشر مغز دو نوع سلول وجود دارد. **سلول‌های تقویتی**[5] یا **انشعابی**[6] و **سلول‌های مدار موضعی**[7] (شکل ۵A-۲۱). نرون‌های انشعابی که ارتباطات بین نرونی را میسر می‌سازند، در انتقالات سیناپسی در مسافت‌های طولانی دخیل می‌باشند. این نورون‌ها دارای جسم سلول بزرگ هستند و آکسون‌های آنها دارای انشعابات فراوانی است که به طور گسترده‌ای در اطراف پراکنده می‌شوند. این نورون‌ها از نوع تحریکی می‌باشند و تأثیرات سیناپسی آنها بر گیرنده‌های یونوتروپیک، بسیار کوتاه‌مدت می‌باشد. ترانسمیتر تحریکی که از این سلول‌ها ترشح می‌شود اغلب گلوتامات می‌باشد.

ترانسمیتر تحریکی که عمدتاً از این نورون‌ها رها می‌شود، **گلوتامات** نام دارد. سلول‌های مدار موضعی کوچک‌تر از نورون‌های انشعابی هستند و اکسون آنها در نزدیک جسم سلول شاخه‌شاخه می‌گردد. این نورون‌ها عمدتاً مهاری و آزادکننده **گابا** یا **گلیسین** می‌باشند. اغلب بر جسم سلولی نورون‌های انشعابی سیناپس می‌دهند ولی همچنین ممکن است بر ناحیه دندریت یک نورون انشعابی یا بر یکدیگر سیناپس تشکیل دهند. دو مسیر شایع این نورون‌ها (شکل ۵A-۲۱)، مسیر فیدبک راجعه[8] و مسیر فیدبک رو به جلو[9] می‌باشد. گروه خاصی از نورون‌های مدار موضعی، سیناپس‌های اکسواکسونیک[10] را در نواحی انتهایی

---

1- Retrograde signaling
2- Hierarchical system
3- Nonspecific
4- Diffuse
5- Relay
6- Projection
7- Local circuit
8- Recurrent feedback pathway
9- Feed-forward pathway
10- Axoaxonic synapses




**شکل ۵-۲۱.** مسیرهای سلسله مراتبی در دستگاه اعصاب مرکزی **A.** بخش‌هایی از سه نورون کمکی (تیره‌تر) و دو گونه مسیر مهاری موضعی، راجعه و رو به جلو را نشان می‌دهد. نورون‌های مهاری تیره‌تر نشان داده شده‌اند. **B.** مسیر مهار پیش سیناپسی را نشان می‌دهد که آکسون یک نورون مهاری (خاکستری) بر آکسون انتهایی پیش‌سیناپسی یک رشته عصبی تحریکی (کمرنگ‌تر) جهت مهار ترشح نوروترانسمیتر آن سیناپس می‌کند.

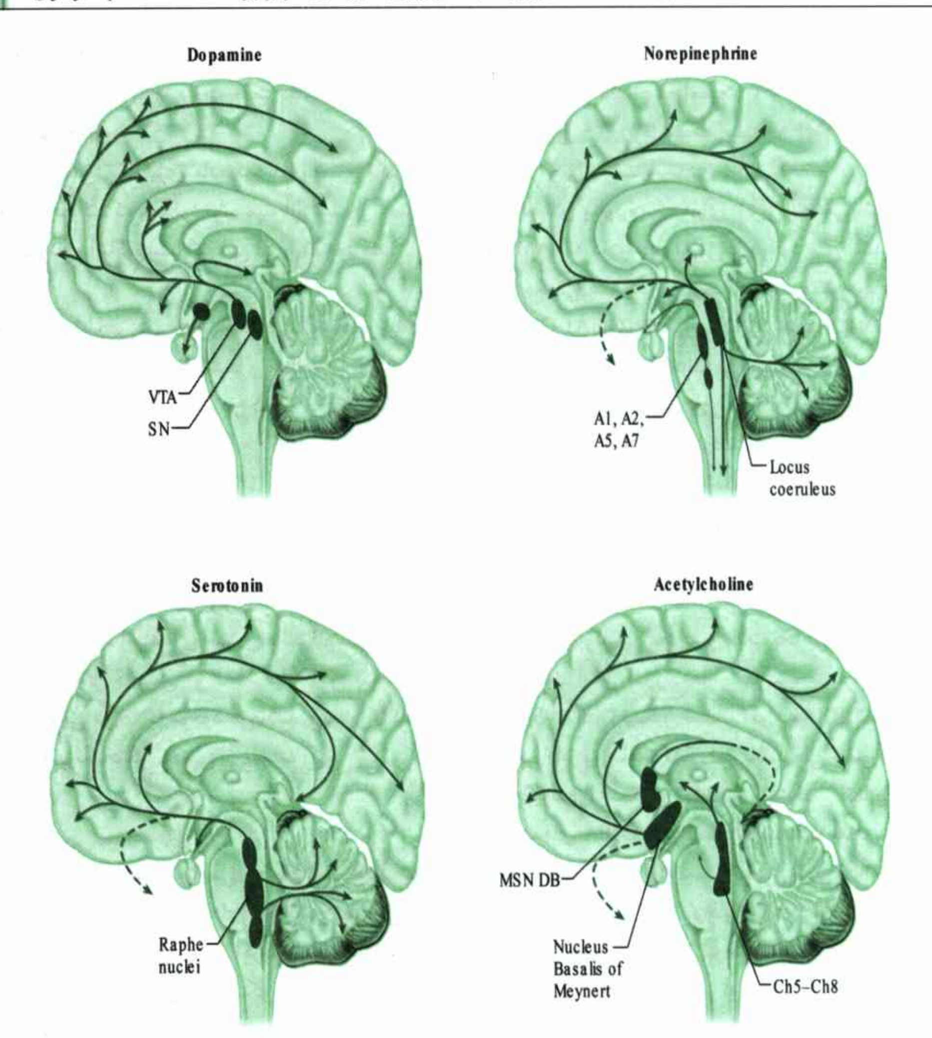
آکسون‌های حسی تشکیل می‌دهند (شکل ۵B-۲۱). اگر چه تنوع زیادی در ارتباطات سیناپسی سیستم سلسله مراتبی وجود دارد ولی این حقیقت که تعداد محدودی از مواد ناقل مورد استفاده این سیناپس‌ها قرار می‌گیرند، بیانگر آن است که هرگونه دخالت فارماکولوژیک اساسی در این سیستم باعث بروز اثری نافذ بر کل تحریک‌پذیری سلسله اعصاب مرکزی می‌گردد. به عنوان مثال، مهار اختصاصی گیرنده‌های $GABA_A$ به وسیله دارویی مانند پیکروتوکسین باعث بروز تشنج ژنرالیزه می‌شود. به همین علت اگر چه مکانیسم عمل پیکروتوکسین به طور اختصاصی مهار اثرات GABA می‌باشد ولی به نظر می‌رسد که اثرات کلی آن غیراختصاصی باشند چرا که سیناپس‌های مهاری با واسطه GABA به طور گسترده در مغز یافت می‌شوند.

## سیستم نورونی پراکنده یا غیراختصاصی

سیستم‌های نورونی حاوی بسیاری از نوروترانسمیترهای دیگری از جمله مونوآمین‌ها و استیل کولین هستند که در سیستم پایه‌ای از سیستم سلسله مراتبی متفاوت است. این ناقلین عصبی توسط تعداد اندکی از نورون‌هایی که جسم سلولی آنها در هسته‌های کوچکی در ساقه مغز حضور دارند، تولید می‌شود. اجسام سلولی نورآدرنرژیک، عمدتاً در گروه متمرکزی از سلول‌ها با نام لوکوس سرولئوس[1]، در ناحیه انتهایی ماده خاکستری پل مغزی واقع شده‌اند. تعداد نورون‌ها در این گروه سلولی اندک می‌باشد و به طور تقریبی حدود ۱۵۰۰ عدد از این سلول‌ها در هر سمت مغز موش‌های رات وجود دارند. به هر حال از این هسته‌های محدود این نورون‌ها به‌طور گسترده خارج شده و در سرتاسر و طناب نخای منتشر می‌شود (شکل ۶-۲۱).

از آن جایی که این آکسون‌ها بسیار نازک و بدون غشای میلین می‌باشند، سرعت انتقال در این رشته‌ها، بسیار آهسته و حدود ۰/۵m/s می‌باشد. این اکسون‌ها به طور مکرر شاخه‌شاخه می‌شوند و به طور غیرمعمولی از هم فاصله می‌گیرند. به همین دلیل شاخه‌های یک نورون قادر هستند، نواحی عملکردی مختلفی را در مغز، عصب‌دار کنند. در نئوکورتکس، این فیبرها دارای تشکیلات مماسی[2] می‌باشند و به این وسیله می‌توانند مناطق وسیعی از کورتکس مغز را تحت تأثیر قرار دهند. علاوه بر آن اغلب نوروترانسمیترهایی که توسط سیستم‌های نورونی پراکنده مورد استفاده قرار می‌گیرند، (احتمالاً انحصاراً) بر گیرنده‌های متابوتروپیک اثر می‌نمایند و لذا اثرات سیناپسی بلند مدت‌تری را ایجاد می‌نمایند. با توجه به این مشاهدات، واضح است که سیستم‌های مونوآمین مسوول انتقال‌دادن اطلاعات توپوگرافیک خاص نمی‌باشند بلکه نواحی گسترده‌ای از سلسله اعصاب مرکزی را به طور همزمان و نسبتاً یکنواخت تحت تأثیر قرار می‌دهند. لذا تعجب‌آور نخواهد بود که این سیستم‌ها در اعمال عمومی همچون خوابیدن، بیدارشدن توجه، اشتها و حالات هیجانی دخالت داشته باشند.

1- Locus caeruleus
2- Tangential organization




**شکل ۶-۲۱.** انتشار نوروترانسمیتر در CNS برای هر کدام از نوروترانسمیترها نشان داده شده است که اجسام سلولی در ساقه مغزی یا مغز پیشین قرار داده شده و به تمام CNS عصب‌دهی می‌کنند. این سیستم انتشاری به‌طور گسترده‌ای مسیر سلسله مراتبی را تعدیل می‌کند. نورون‌های سروتونین، برای مثال در خط میانی هسته‌های رافه در مغز قدامی قرار دارند و به تمام نقاط CNS پیام می‌فرستند. سایر نوروترانسمیترهای این مسیر شامل هیستامین و اوراکسین هستند که نشان داده نشده‌اند. VTA= منطقه تگمنتوم شکمی؛ SN= جسم سیاه؛ A1-A7= هسته آدرنرژیک ساقه مغز؛ MSN= هسته‌های دیواره میانی؛ DB= اتصال بروگادیاگونال؛ C5-C8= هسته‌های کولینرژیک ساقه مغزی.

## نوروترانسمیترهای مرکزی

با توجه به آنکه انتخابی بودن دارو برمبنای این واقعیت است که مسیرهای مختلف ترانسمیترهای مختلفی دارند هدف اولیه متخصصین علوم اعصاب این است که مسیر نوروترانسمیترها را در اعصاب شناسایی کنند. با توجه به اینکه شناسایی ماده شیمیایی که به عنوان ترانسمیتر از آنچه که در سیناپس مرکزی است نسبت به آنچه در سیستم عصبی محیطی است دشوارتر است لذا شاخص‌های زیر به عنوان عوامل شناسایی ترانسمیتر مورد توجه قرار می‌گیرد.

۱. محل قرارگیری: ترانسمیتر مورد بررسی بایستی در انتهای پیش‌سیناپسی مسیر موردنظر قرار داشته باشد.

۲. ترشح (آزادسازی): ترانسمیتر موردنظر بایستی از نورون‌ها و در پاسخ به فعالیت نورونی و در قالب یک الگوی وابسته به کلسیم ترشح شود.

۳. تقلید سیناپسی: بکارگیری ماده کاندیدا، بایستی یک پاسخ خاصی ایجاد کند که عملکرد ترانسمیتر آزاد شده از اعصاب را تقلید نموده و آنتاگونیست انتخابی آن را مسدود کند.

با بکارگیری شاخص‌های فوق، یک طیف و مقادیر زیادی از مولکول‌های کوچک از مغز جدا شدند و مطالعه با نگرش‌های مختلف نشان داده‌اند که عواملی که در جدول ۲–۲۱ لیست شدند نوروترانسمیتر (ناقل عصبی) هستند. خلاصه‌ای از این ترکیبات در ادامه معرفی شده‌اند.

## اسیدهای آمینه نوروترانسمیتر

اسیدهای آمینه مورد توجه فارماکولوژیست‌ها به دو گروه اصلی تقسیم می‌شوند: اسید آمینه‌های اسیدی مانند گلوتامات[1] و اسید آمینه‌های خنثی مثل گلیسین[2] و گابا[3]. کلیه این ترکیبات در غلظت‌های بالایی در CNS موجود می‌باشند و تعدیل‌کننده‌های بسیار قدرتمند برانگیختگی عصبی می‌باشند.

### A. گلوتامات

گلوتامات، واسطه انتقالات سیناپسی تحریکی می‌باشند که با غلظت‌های بسیار بالا در وزیکول‌های سیناپسی تحریکی یافت می‌شود (۱۰۰mM ~). گلوتامات طی اگزوسیتوز وابسته به $Ca^{2+}$ داخل فضای سیناپسی رها می‌شود (شکل ۷–۲۱). گلوتامات رها شده بر گیرنده‌های گلوتامات پس سیناپسی اثر می‌کند و توسط حاملین گلوتامات که بر سطح سلول‌های گلیای مجاور قرار دارند، پاک‌سازی می‌شود. در سلول‌های گلیا، گلوتامات توسط آنزیم گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می‌شود. گلوتامین از سلول‌های گلیا، رها شده، توسط پایانه‌های عصبی بازجذب می‌شود و مجدداً توسط آنزیم گلوتاماز به گلوتامات تبدیل می‌شود. غلظت بالای گلوتامات در وزیکول‌های سیناپسی حاصل عملکرد یک پروتئین حامل به نام **حامل گلوتامات وزیکولی**[4] (VGLUT) می‌باشد.

در حقیقت تمامی نورون‌هایی که تحت ارزیابی با گلوتامات قرار گرفته‌اند، پاسخ تحریکی قدرتمندی از خود نشان داده‌اند. به کارگیری روش‌های کلونیگ مولکولی نقش هر دو نوع گیرنده‌های یونوتروپیک و متابوتروپیک در ایجاد اثرات ناشی از گلوتامات، مورد تأیید قرار داده است. گیرنده‌های یونوتروپیک براساس عملکرد انتخابی آگونیست‌ها، به سه زیر گروه قابل تقسیم می‌باشند: $\alpha$- آمینو -۳- هیدروکسی -۵- متی‌لیز سوکسازول -۴- پروپیونیک اسید **(AMPA)**[5]، کائینیک اسید **(KA)**[6] و **N**- متیل ـ دی ـ آسپارتات[7] **(NMDA)** تمامی گیرنده‌های یونوتروپیک دارای ۴ زیر واحد می‌باشند. گیرنده‌های AMPA، که در تمامی نورون‌ها موجود می‌باشند، تترامرهای ناهمگونی هستند که از به هم پیوستن چهار زیر واحد (GluA1-GluA4) تشکیل شده‌اند. اغلب گیرنده‌های AMPA شامل زیر واحدهای GluA2 می‌باشند که در برابر یون‌های $Na^+$ و $K^+$ نفوذپذیر و در برابر یون $Ca^{2+}$ نفوذناپذیر می‌باشد. بعضی از گیرنده‌های AMPA، مشخصاً بر روی نورون‌های بینابینی مهاری واقع شده‌اند. این گیرنده‌ها فاقد زیر واحد GluA2 و در عین حال نفوذپذیر در برابر یون $Ca^{2+}$ هستند.

گیرنده‌های کائینات[8]، مانند گیرنده‌های AMPA به طور یکنواخت انتشار نیافته‌اند به طوری که فراوانی آنها در مناطقی همچون هیپوکامپ، مخچه و طناب نخاعی بیشتر از سایر نواحی می‌باشد. این گیرنده‌ها از ترکیب متنوع زیر واحدهای GluK1-GluK5 تشکیل شده‌اند اگر چه GLUK4 و GLUK5 به تنهایی قادر به ساخت کانال نمی‌باشند ولی حضور آنها در ترکیب یک گیرنده باعث تغییر تمایل[9] و کینتیک[10] آنها می‌شود. مشابه گیرنده‌های AMPA، گیرنده‌های کائینات در بعضی از ترکیبات زیر واحدها، علاوه بر آن که نسبت به یون‌های $Na^+$ و $K^+$ نفوذپذیر هستند، نسبت به $Ca^{2+}$ نیز قابل نفوذ می‌باشند.

گیرنده‌های NMDA نیز مانند گیرنده‌های AMPA، انتشار گسترده‌ای دارند و تقریباً در تمامی نورون‌های دستگاه اعصاب مرکزی حضور دارند. همه این گیرنده‌ها دارای زیر واحد GluN1 می‌باشند. کانال همچنین دارای یک یا دو زیر واحد $NR_2$ (GluN2A-D) می‌باشد. برخلاف AMPA و گیرنده‌های NMDA و کائینات، تمامی این گیرنده‌ها در برابر یون $Ca^{2+}$ نیز به خوبی یون‌های $Na^+$ و $K^+$ نفوذپذیر می‌باشند. عملکرد گیرنده NMDA طی فرآیندهای مرموزی تنظیم می‌شود به طوری که فعالیت این گیرنده علاوه بر اتصال گلوتامات نیازمند اتصال گلیسین به ناحیه مجزای دیگری از گیرنده نیز می‌باشد.

1- Glutamate 2- Glycine
3- GABA
4- Vesicular glutamate transporter- VGLUT
5- $\alpha$-Amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-G-propionic acid (AMPA)
6- Kainic acid (KA)
7- N-methyl-D-aspatate (NMDA)
8- Kinate 9- Affinity
10- Kinetic

جدول ۲-۲۱ خلاصه‌ای از فارماکولوژی نوروترانسمیترهای دستگاه اعصاب مرکزی

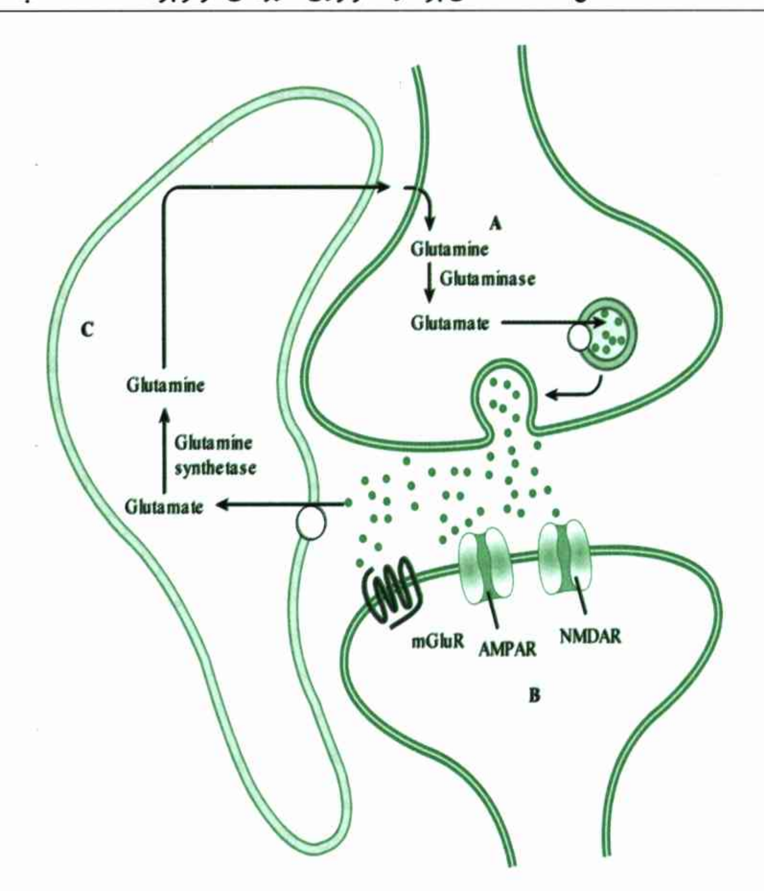
| ناقل | آناتومی | زیر گروه‌های گیرنده و آگونیست‌های ارجح | آنتاگونیست‌های گیرنده | مکانیسم |
|---|---|---|---|---|
| استیل‌کولین | جسم سلولی در تمامی سطوح، اتصالات کوتاه و بلند | موسکارینی ($M_1$): موسکارین | پیرنزپین، آتروپین | تحریک‌کننده؛ کاهش هدایت $K^+$↓، DAG و $IP_3$↑ |
| | | موسکارینی (M2): موسکارین، بتانکول | آتروپین، متوکترامین | مهارکننده: هدایت $K^+$↑؛ cAMP↓ |
| | سیناپس نورون حرکتی - سلول Renshaw | نیکوتینی: نیکوتین | دهیدرو - بتا - اریتروئیدین، α- بونگاروتوکسین | تحریکی: هدایت کاتیونی ↑ |
| دوپامین | جسم سلولی در تمامی سطوح؛ اتصالات کوتاه، متوسط، بلند | $D_1$: دی‌هیدروکسیدین | فنوتیازین‌ها | مهارکننده: (؟) cAMP↑ |
| | | $D_2$: بروموکریپتین | فنوتیازین‌ها، بوتیروفنون‌ها | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): $Ca^{2+}$↓؛ مهارکننده (پس‌سیناپسی): جریان $K^+$↑، cAMP↓ |
| GABA | نورون‌های بینابینی فوق‌نخاعی و نخاعی در مهار پیش و پس‌سیناپسی | $GABA_A$: موسیمول | پیکروتوکسین، بیکوکولین | مهارکننده: جریان $Cl^-$↑ |
| | | $GABA_B$: بکلوفن | 2-OH- ساکلوفن | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $Ca^{2+}$↓، مهارکننده (پس‌سیناپسی): جریان $K^+$↑ |
| گلوتامات | نورون‌های تقویتی در تمامی سطوح و برخی اینترنورون‌ها | N- متیل -D- آسپارتات (NMDA): NMDA | ۲- آمینو -۵- فسفونوولرات، دیزوسیلپین | تحریک‌کننده: جریان کاتیونی ↑ به ویژه $Ca^{2+}$ |
| | | AMPA: AMPA | NBQX | تحریک‌کننده: جریان کاتیونی ↑ |
| | | کاینات: اسید کاینیک، اسید دومیک | ACET | تحریک‌کننده: جریان کاتیونی ↑ |
| | | متابوتروپیک: ACPD، کویس کوالات | MCPG | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $Ca^{2+}$↓، cAMP↓، تحریک‌کننده: جریان $K^+$↓، $IP_3$↑، DAG |
| گلیسین | نورون‌های واسطه‌ای نخاعی و بعضی نورون‌های واسطه‌ای ساقه مغز | تورین، بتا - آلانین | استریکنین | مهارکننده: جریان $Cl^-$↑ |
| ۵- هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) | اجسام سلولی در مغز میانی و پل مغزی که تمام سطوح منشعب می‌شوند | $5\text{-}HT_{1A}$: LSD | مترگولین، اسپیپرون | مهارکننده: جریان $K^+$↑، cAMP↓ |
| | | $5\text{-}HT_{2A}$: LSD | کتان‌سرین | تحریکی: جریان $K^+$↓، DAG، $IP_3$↑ |
| | | $5\text{-}HT_3$: ۲- متیل - 5-HT | اوندان‌سترون | تحریکی: جریان کاتیونی ↑ |
| | | $5\text{-}HT_4$: سیزاپراید | پیبوسرود | تحریکی: جریان $K^+$↓ |

جدول ۲-۲۱ خلاصه‌ای از فارماکولوژی نوروترانسمیترهای دستگاه اعصاب مرکزی (ادامه)

| ناقل | آناتومی | زیر گروه‌های گیرنده و آگونیست‌های ارجح | آنتاگونیست‌های گیرنده | مکانیسم |
|---|---|---|---|---|
| نوراپی‌نفرین | اجسام سلولی در پل و ساقه مغز که در همه سطوح منشعب می‌شود | $\alpha_1$: فنیل‌افرین | پرازوسین | تحریکی: جریان $K^+$↓، DAG، $IP_3$↑ |
| | | $\alpha_2$: کلونیدین | یوهیمبین | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $Ca^{2+}$↓، مهارکننده: جریان $K^+$↑، cAMP↓ |
| | | $\beta_1$: ایزوپروترنول، دوبوتامین | آتنولول، پراکتولول | تحریکی: جریان $K^+$↓، cAMP↑ |
| | | $\beta_2$: آلبوترول | بوتوکسامین | مهارکننده: ممکن است در ↑ پمپ سدیمی اکتروژنیک دخیل است، cAMP↑ |
| هیستامین | سلول‌ها در هیپوتالاموس شکمی ـ خلفی | $H_1$: ۲ (m- فلوروفنیل) ـ هیستامین | مپی‌رامین | تحریکی: جریان $K^+$↓، DAG، $IP_3$↑ |
| | | $H_2$: دیماپریت | رانیتیدین | تحریکی: جریان $K^+$↓، cAMP↑ |
| | | $H_3$: R-α- متیل هیستامین | تیوپرامید | مهارکننده اتورسپتورها |
| پپتیدهای اوپیوئیدی | اجسام سلولی در همه سطوح، اتصالات بلند و کوتاه | مو: بندورفین | نالوکسان | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $Ca^{2+}$↓، cAMP↓ |
| | | دلتا: انکفالین | نالوکسان | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $K^+$↑، cAMP↓ |
| | | کاپا: دی‌نورفین، سالوانورین A | نالوکسان | مهارکننده (پس‌سیناپسی $K^+$↑، cAMP↓ |
| اورکسین | از جسم سلولی، سلول‌های هیپوتالاموس به‌طور گسترده‌ای منشعب می‌شوند | $OX_1$: اورکسین A<br>$OX_2$: اورکسین A,B | سووورکسانت<br>سووورکسانت | تحریکی، ترشح همزمان با گلوتامات |
| تاکی‌کینین‌ها | نورون‌های حسی اولیه، اجسام سلولی در همه سطوح، اتصالات بلند و کوتاه | NK1: ماده P، متیل‌استر، آپرپیتانت | آپریپتانت | تحریک‌کننده: هدایت $K^+$↓، DAG، $IP_3$↑ |
| | | NK2 | ساردوتانت | |
| | | NK3 | اوساندانت | |
| اندوکانابینوئیدها | توزیع گسترده | CB1: انandامید، ۲- آراشیدونیل گلیسرول | ریمونابانت | مهارکننده (پیش‌سیناپسی): جریان $Ca^{2+}$↓، cAMP↓ |

**توجه:** بعضی دیگر از ناقلین مرکزی نیز شناسایی شده‌اند (رجوع به متن)

ACPD] ترانس -۱- آمینو ـ سیکلوپنتیل -۱،۳-دی‌کربوکسیلات؛ AMPA: DL-α- آمینو -۳- هیدروکسی -۵- متیل‌سوکزازول -۴- پروپیونات؛ cAMP= آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ CQNX= ۶- سیانو -۷- نیترو کونینوکسالین -۲، ۳- دیون؛ DAG= دی‌آسیل گلیسرول؛ $IP_3$= اینوزیتول تری‌فسفات؛ LSD= لیزرژیک اسید دی‌اتیلامید؛ MCPG= α- متیل -۴- کاربوکسی فنیل‌گلیسین؛ NBQX= ۲و۳- دی هیدروکسی -۶- نیترو -۷- سولفامون بنزو؛ (f) کینوکسالین.




**شکل ۷-۲۱.** تصویری شماتیک از یک سیناپس با واسطه گلوتامات. گلوتامین وارد نورون‌های گلوتامینرژیک می‌شود (A) و توسط گلوتامیناز به گلوتامات تبدیل می‌شود. سپس گلوتامات به وسیله حاملین گلوتامات وزیکولی تغلیظ می‌گردد. طی رهاشدن گلوتامات به سمت داخل سیناپس، گلوتامات بر کانال‌های گیرنده‌های یونوتروپیک AMPA و NMDA (AMPAR, NMDAR)، و گیرنده‌های متابوتروپیک پس سیناپسی (MGluR) اثر می‌کند (B). انتقالات سیناپسی در اثر انتقال فعال گلوتامات به داخل سلول‌های گلیال همسایه (C) توسط حامل گلوتامات، خاتمه می‌یابد. سپس گلوتامات گلوتامین سنتتاز به گلوتامین تبدیل می‌شود و به اکسون انتهایی نورون‌های گلوتامینرژیک منتقل می‌شود.

کارکرد فیزیولوژیک اتصال گلیسین چندان آشکار نمی‌باشد چراکه گیرنده‌های گلیسین به طور طبیعی با مقادیر فراوان گلیسین اشباع شده‌اند. تفاوت کلیدی دیگر میان گیرنده‌های AMPA و کائینات از یکسو و گیرنده‌های NMDA، از سوی دیگر، آن است که فعالیت گیرنده‌های AMPA و کائینات موجب گشوده‌شدن کانال هنگام پتانسیل استراحت غشایی می‌شود ولی فعالیت گیرنده‌های NMDA چنین اثری ندارد. این امر از بلوک وابسته به ولتاژ حفره NMDA در اثر یون‌های $Mg^{2+}$ خارج سلولی ناشی می‌شود. لذا تنها فعالیت شدید سیناپسی یا فعالیت سیناپس‌های همسایه با ایجاد دپولاریزاسیون قدرتمند، قادر به حذف اثر یون‌های $Mg^{2+}$ و بازکردن کانال‌های مربوطه می‌باشد. بنابراین بازشدن کانال‌های دارای گیرنده گلوتامات نیازمند دو عامل می‌باشد: اتصال گلوتامات به گیرنده و دپلاریزه‌بودن غشای عصبی. افزایش کلسیم داخل سلولی به دنبال بازشدن کانال، باعث افزایش بلند مدت قدرت سیناپسی می‌شود که از آن با عنوان **پتانسیل طولانی مدت**[1] یاد می‌شود. تغییرات ممکن است چندین ساعت یا حتی چندین روز دوام آورند. به همین علت روند فوق به عنوان مکانیسم سلولی پایه، در حافظه و یادگیری مورد پذیرش قرار گرفته است.

گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات، گیرنده‌های متصل به G پروتئین هستند که به طور غیرمستقیم و توسط G پروتئین، بر

1- Long-term potentiation -LTP

کانال‌های یونی اعمال اثر می‌نمایند. این گیرنده‌های متابوتروپیک mGLUR1-mGLUR8) به سه گروه عمده تقسیم می‌شوند (I، II و III). انواع گوناگونی از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌ها با قابلیت تأثیر انتخابی بر گروه‌های مختلف گیرنده، در دسترس می‌باشد. گیرنده‌های گروه I به طور عمده در نواحی پس سیناپسی واقع شده‌اند و به نظر می‌رسد در ایجاد تحریک عصبی به واسطه کانال‌های یونی انتخابی، نقش داشته باشند. این گیرنده‌ها همچنین باعث فعال‌شدن فسفولیپاز C و افزایش رهاسازی $Ca^{2+}$ (با واسطه $IP_3$ داخل سلولی) می‌شوند. در مقابل گیرنده‌های گروه II و III عمدتاً در نواحی پیش سیناپسی قرار دارند و به عنوان اتورسپتورهای مهاری عمل می‌نمایند. فعال‌شدن این گیرنده‌ها باعث مهار کانال‌های $Ca^{2+}$ و به موجب آن مهار رهاسازی ترانسمیترها می‌شود. این گیرنده‌ها تنها زمانی فعال می‌شوند که غلظت گلوتامات طی تحریکات مکرر سیناپس افزایش یافته باشد. تحریک این گیرنده‌ها باعث مهار آدنیلیل سیکلاز و کاهش تولید cAMP می‌گردد.

### B. GABA و گلیسین

هر دو نوروترانسمیتر GABA و گلیسین، نوروترانسمیترهای مهاری می‌باشند که عمدتاً توسط نورون‌های بینابینی موضعی، آزاد می‌شوند. انواع نورون‌های بینابینی که گلیسین ترشح می‌کنند به مکان‌هایی چون طناب نخاعی و ساقه مغز محدود می‌شوند حال آن که نورون‌های بینابینی که GABA ترشح می‌کنند در تمامی نقاط دستگاه اعصاب مرکزی از جمله طناب نخاعی وجود دارند. نکته جالب توجه آن است که بسیاری از نورون‌های بینابینی موجود در طناب نخاعی، هر دو نوع ترانسمیتر GABA و گلیسین را ترشح می‌نمایند. گیرنده‌های گلیسین، ساختارهای پنتامری می‌باشند که به‌صورت انتخابی نسبت به یون‌کلر ($CL^-$) نفوذپذیر هستند. استریکنین[1] به عنوان یک بلوک‌کننده انتخابی گیرنده گلیسین، داروی تشنج‌زای نخاعی پرقدرتی است که در مطالعات حیوانی با موش‌های Rat نیز به کار گرفته شده است.

گیرنده‌های GABA، به دو دسته عمده $GABA_A$ و $GABA_B$ قابل تقسیم می‌باشند. پتانسیل پس سیناپسی مهاری (IPSPs) در بسیاری از مناطق مغز به صورت آهسته و یا سریع، موجود می‌باشند. انواع سریع با واسطه $GABA_A$ و انواع آهسته با واسطه $GABA_B$ صورت می‌پذیرند. ریشه این تفاوت کلینیکی، از اختلاف در اتصال گیرنده‌ها با کانال‌های یونی ناشی می‌شود. گیرنده‌های $GABA_A$، گیرنده‌هایی یونوتروپیک می‌باشند که مانند کانال‌های گلیسین دارای ساختارهای پنتامری با قابلیت نفوذپذیری انتخابی نسبت به یون کلر ($CL^-$) می‌باشند. این گیرنده‌ها توسط پیکروتوکسین[2] و بیکوکولین[3] (دو دارویی که قابلیت ایجاد تشنج‌های ژنرالیزه را دارا می‌باشند)، بلوک می‌شوند. بسیاری از زیرواحدهای گیرنده‌های $GABA_A$ تحت کلون‌کردن قرار گرفته‌اند. براین اساس گیرنده‌های $GABA_A$، تنوع فارماکولوژیکی بسیار زیادی از خود نشان داده‌اند که همین امر باعث پیدایش داروهای مفید و مؤثر بر انواع مختلف این گیرنده‌ها، گردیده است (فصل ۲۲ را ببینید). گیرنده‌های $GABA_B$، گیرنده‌هایی متابوتروپیک هستند که به طور اختصاصی توسط داروهای ضداسپاسمی چون بکلوفن[4] فعال می‌شوند. این گیرنده‌ها متصل به G پروتئین می‌باشند و به همین دلیل بسته به مکان سلول ممکن است باعث مهار کانال‌های کلسیمی و یا تحریک کانال‌های پتاسیمی گردند. پتانسیل پس سیناپسی مهاری حاصل از گیرنده‌های $GABA_B$، از افزایش انتخابی هدایت پتاسیمی ناشی می‌شود. این نوع پتانسیل مهاری، طولانی مدت و آهسته است چرا که فرآیند بازشدن کانال‌های پتاسیمی متصل به گیرنده، غیرمستقیم و همراه با تأخیر می‌باشد. گیرنده‌های $GABA_B$ در نواحی اطراف سیناپسی[5] متمرکز شده‌اند و به همین دلیل نیازمند مقادیر بیشتری از ترانسمیتر GABA در شکاف سیناپسی می‌باشند. گیرنده‌های $GABA_B$ همچنین در نواحی انتهایی آکسون بسیاری از سیناپس‌های تحریکی یا مهاری قرار دارند. در این موارد، در صورت افزایش بیش از حد GABA، این دسته از گیرنده‌های $GABA_B$ پیش سیناپسی با بلوک کانال‌های کلسیمی، رهاسازی نوروترانسمیتر را مهار می‌کنند. همچنین آنها قادرند علاوه بر اعمال اثر بر کانال‌های یونوتروپیک، آدنیل سیکلاز را مهار نموده و بدین وسیله تولید cAMP را کاهش دهند.

## استیل کولین

استیل کولین اولین ترکیبی است که به عنوان ترانسمیتر دستگاه اعصاب مرکزی، معرفی گردید. اکلس[6]، در اوایل دهه ۱۹۵۰، نشان داد که آنتاگونیست نیکوتینی، قادرند اثرات تحریکی انشعابات اکسونی موتور نورون‌ها بر سلول‌های رنشا[7] در طناب نخاعی را مهار نمایند. علاوه بر آن سلول‌های رنشا حساسیت بسیاری زیادی نسبت به اگونیست‌های نیکوتینی از خود نشان دادند. این کارآزمایی‌ها از دو لحاظ دارای اهمیت بود: اول آن که

1- Strychnine
2- Picrotoxin
3- Bicuculline
4- Baclofen
5- Perisynaptic region
6- Eccles
7- Renshaw

این موفقیت زودهنگام دوره‌ای از ناامیدی را پس از خود به همراه آورد چرا که تا مدت‌ها یعنی تا اواخر دهه ۱۹۶۰ تنها ترانسمیتر شناخته شده در سیناپس‌های مرکزی به شمار می‌رفت و پس از این مرحله بود که اطلاعاتی در رابطه با GABA و گلیسین فراهم گردید. دوم آن که برخلاف آن که اطلاعات انجام شده با استفاده از هیبریدیزاسیون درجا، توزیع وسیع رسپتورهای نیکوتینی را نشان می‌دهد، انشعابات آکسونی موتور نورون‌ها همچنان یکی از بهترین مدارک سیناپس‌های کولینرژیک نیکوتینی در دستگاه اعصاب مرکزی پستانداران باقی مانده است.

اغلب پاسخ‌های مغزی ناشی استیل کولین با واسطه خانواده بزرگی از G پروتئین‌های متصل به گیرنده‌های موسکارینی، صورت می‌پذیرد. در مناطق محدودی، استیل کولین با واسطه انواع $M_2$ گیرنده در نورون‌ها و به موجب آن بازشدن کانال‌های پتاسیمی باعث ایجاد پاسخ‌های مهاری آهسته‌ای می‌گردد. اثر گسترده‌تر فعالیت موسکارینی در پاسخ به استیل کولین، ایجاد پاسخ تحریکی آهسته و با واسطه انواع $M_1$ گیرنده می‌باشد. این اثرات موسکارینی نسبت به اثرات نیکوتینی بر سلول‌های رنشا یا تأثیرات ناشی از اسیدهای آمینه، بسیار آهسته می‌باشد. علاوه بر آن، چگونگی فرآیند ایجاد تحریک توسط گیرنده‌های $M_1$ موسکارینی با به کارگیری مکانیسم کاهش نفوذپذیری غشا به پتاسیم، تا حدی غیرطبیعی می‌باشد و با عملکرد مرسوم ترانسمیترها، در تعارض قرار دارد.

هشت هسته اصلی نورون‌های استیل کولین در CNS شناسایی شده‌اند که اتصالات متفاوتی دارند، از این جمله می‌توان به نورون‌های موجود در نئواستریاتوم، هسته‌های سپتال میانی و تشکیلات مشبک اشاره نمود. به نظر می‌رسد مسیرهای کولینرژیک اهمیت زیادی در فرآیندهای شناختی به ویژه حافظه، دارا باشند. کاهش شدید نورون‌های کولینرژیک در همراهی با دمانس سالمندی در نوعی از آلزایمر دیده شده است هر چند با توجه به کاهش سطح سایر ترانسمیترها از جمله سوماتواستاتین، اختصاصی‌بودن چنین پدیده‌ای مورد سوال قرار گرفته است.

## نوروترانسمیترهای مونوآمین‌ها

مونوآمین‌ها، شامل کاته‌کولامین‌ها (دوپامین و نوراپی‌نفرین) و ۵- هیدروکسی تریپتامین، می‌باشند. اگر چه این ترکیبات به میزان بسیار کمی در دستگاه اعصاب مرکزی یافت می‌شوند، ولی با انجام روش‌های بسیار حساس هیستوشیمیایی، امکان تعیین موقعیت آنها وجود دارد. این مسیرها در واقع، مکان اثر بسیاری از داروها از جمله داروهای محرکه CNS همچون کوکائین و آمفتامین می‌باشند که به نظر می‌رسد عمدتاً با تأثیر بر سیناپس‌های کاته‌کولامینی، اثرات خود را اعمال می‌نمایند. کوکائین باعث بلوک بازجذب دوپامین و نوراپی‌نفرین می‌شود، حال آن که آمفتامین باعث افزایش رهاسازی نوروترانسمیترها از انتهاهای پیش سیناپسی می‌گردد.

### A. دوپامین

عمده‌ترین مسیرهایی که حاوی دوپامین می‌باشند، انشعاباتی هستند که ماده سیاه[1] را به نئواستریاتوم متصل می‌نماید و همچنین انشعاباتی که ناحیه تگمنتال قدامی را به تشکیلات لیمبیک، به ویژه کورتکس لیمبیک متصل می‌کنند. تأثیرات درمانی داروی ضدپارکینسونیسم لوودوپا، مربوط به مسیر اول می‌باشد (فصل ۲۸ را ببینید)، حال آن که به نظر می‌رسد تأثیر داروهای ضدجنون (آنتی‌سایکوتیک) همراهی زیادی با مسیر دوم داشته باشد (فصل ۲۹ را ببینید). نورون‌های حاوی دوپامین موجود در توبروبازال ونترال هیپوتالاموس[2]، احتمالاً نقش مهمی در تنظیم اعمال هیپوتالاموسی ـ هیپوفیزی ایفا می‌نمایند. ۵ گیرنده دوپامینی تاکنون شرح داده شده‌اند که در قالب دو دسته عمده طبقه‌بندی می‌شوند. گیرنده‌های شبه $D_1$ ($D_1$-like) مانند $D_1$ و $D_5$ و گیرنده‌های شبه $D_2$ مانند $D_2$، $D_3$ و $D_4$. همه گیرنده‌های دوپامینی از نوع متابوتروپیک می‌باشند. دوپامین عموماً اثرات مهاری آهسته‌ای بر نورون‌های CNS ایفا می‌نماید. این اعمال به بهترین وجه در نورون‌های حاوی دوپامین موجود در ماده سیاه شرح داده شده‌اند. جایی که فعال‌شدن گیرنده‌های $D_2$ باعث بازشدن کانال‌های پتاسیمی با واسطه پروتئین اتصالی $G_i$ می‌گردد.

### B. نوراپی‌نفرین

اغلب نورون‌های نور آدرنرژیک در لوکوس سرولوئوس[3] یا ناحیه تگمنتال جانبی[4] تشکیلات مشبک واقع شده‌اند. اغلب نواحی CNS، دارای الیاف نور آدرنرژیک می‌باشند، هر چند تراکم آن‌ها به طور قابل ملاحظه‌ای در نواحی مختلف، متفاوت می‌باشد. همه انواع گیرنده‌های نور آدرنرژیک، متابوتروپیک می‌باشند. نوراپی‌نفرین با تأثیر بر نورون‌ها قادر است با افزایش هدایت پتاسیمی، آنها را هیپرپلاریزه نماید. این تأثیر با واسطه گیرنده‌های $\alpha_2$ و اغلب در میان نورون‌های لوکوس سرئولوس مشاهده می‌شود. در حقیقت، در بسیاری از نواحی CNS،

1- Substantia nigra
2- Tuberobasal ventral hypotholamus
3- Locus caeruleus
4- Lateral tegmental

نوراپی‌نفرین با مکانیسم‌های مستقیم و غیرمستقیم، تحریکات وارده را تشدید می‌نماید. مکانیسم غیرمستقیم شامل برداشتن مهار[1] می‌باشد. بدین معنی که نورون‌های مهاری مدار موضعی را مهار می‌نماید. مکانیسم مستقیم از بلوک هدایت پتاسیم و آهسته نمودن تخلیه نورونی، ناشی می‌شود. بسته به نوع نورون‌ها، ممکن است گیرنده‌های $\alpha_1$ یا $\beta$ واسطه این اعمال تحریکی قرار بگیرند. این گونه تسهیل انتقال سیناپسی، با بسیاری از فرآیندهای رفتاری انسان که مسیرهای نور آدرنرژیک در آنها دخیل می‌باشند، مانند توجه و بیداری، مطابقت دارد.

### C. ۵- هیدروکسی ترپیتامین

اغلب مسیرهای ۵- هیدروکسی ترپیتامین (5-HT و سروتونین) از نورون‌های موجود در رافه و یا نواحی میانی پل و ساقه مغز فوقانی، منشا می‌گیرند. رشته‌های بدون میلینی که به طور منتشر اغلب نواحی CNS را عصب‌دهی می‌کنند، حاوی 5-HT می‌باشند ولی میزان تراکم این عصب‌دهی متفاوت می‌باشد. 5-HT دارای بیش از ۱۲ نوع گیرنده می‌باشد. به استثنای $5\text{-}HT_3$، سایر گیرنده‌ها از نوع متابوتروپیک می‌باشند. گیرنده $5\text{-}HT_3$ یونوتروپیک باعث ایجاد اعمال تحریکی سریع در نواحی محدودی از CNS می‌گردد. در اغلب نواحی CNS، 5-HT دارای اثرات مهاری قدرمندی می‌باشد. این اعمال با واسطه گیرنده $5HT_{1A}$ صورت می‌پذیرد و با افزایش هدایت پتاسیم باعث هیپرپلاریزاسیون غشا می‌گردد. یافته‌ها مؤید آن است که گیرنده‌های GABA-B و $5\text{-}HT_{1A}$ مجموعهٔ کانال‌های پتاسیمی مشابهی را فعال می‌کنند. بعضی از انواع سلول‌ها، در برابر 5-HT، تحریک‌پذیری آهسته‌ای را از خودشان نشان می‌دهند که این امر به بلوک کانال‌های پتاسیمی توسط گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ و $5\text{-}HT_4$ نسبت داده می‌شود. هر دو عمل تحریکی و مهاری نیز ممکن است در یک نورون به وقوع بپیوندد. 5-HT در تنظیم تمام عملکردهای مغزی ازجمله ادراک، خلق، اضطراب، درد، خواب، اشتها، تنظیم دما، کنترل سیستم نوروآندوکرینی و عصبانیت دخالت دارد. با توجه به نقش وسیع 5-HT در CNS و همچنین غنای جمعیتی مولکول‌های گیرنده 5-HT در CNS، این نکته که احتمالاً تمام عوامل درمانی (داروها) می‌توانند 5-HT را هدف قرار دهند دور از ذهن نیست (فصول ۱۶، ۲۹، ۳۰ و ۳۲ را ببینید).

### D. هیستامین

در CNS، هیستامین به‌طور اختصاصی توسط نورون‌های هسته توبروماندیبولاری (TMN) در هیپوتالاموس خلفی تولید می‌شود. این نورون‌ها اتصالات فراوانی در مغز و نخاع دارند و مکان‌های مسئول توجه، رفتار غذاخوردن و حافظه را تحت تأثیر قرار می‌دهند (فصل ۱۶ را ببینید). ۴ نوع گیرنده هیستامین وجود دارد ($H_1$ تا $H_2$) که تمام آنها متابوتروپیک هستند. آنتی‌هیستامینی‌هایی که بر سیستم عصبی تأثیر می‌گذارند اغلب به دلیل اثرات خواب‌آوری ـ آرام‌بخشی مورد استفاده قرار می‌گیرند و خاصیت بلوک‌کنندگی گیرنده‌های هیستامینی $H_1$ عارضه جانبی بسیاری از داروها ازجمله برخی از داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای و ضدسایکوزی است.

## نوروپپتیدها

تاکنون تعداد بسیار زیادی از پپتیدهایی که اثرات قابل توجهی بر رفتارهای حیوانات و همچنین فعالیت اضطراری نورون‌ها هستند، کشف شده‌اند. بسیاری از این پپتیدها در سیستم عصبی کشف شده‌اند (فصل ۱۷ را ببینید). همچنین به عنوان نوروترانسمیتر در CNS عمل می‌کنند. البته بسیاری از این پپتیدها برمبنای عملکرد اولیه آنها در سیستم عصبی محیطی نام‌گذاری شده‌اند. بسیاری از این پپتیدها با روش‌های ایمونوهیستوشیمیایی مورد شناسایی قرار گرفته‌اند. از جمله پپتیدهای اوپیوئیدی (مانند انکفالین‌ها، اندورفین‌ها)، نوروتنسین، ماده P، سوماتواستاتین، کله‌سیستوکینین، پلی‌پپتیدهای وازواکتیو روده‌ای، نوروپپتید Y و هورمون رهاکننده تیروتروپین.

برخلاف نوروترانسمیترهای کلاسیک فوق که در وزیکول‌های کوچک بسته‌بندی می‌شوند، نوروپپتیدها در وزیکول‌های بزرگ و با هسته‌های متمرکز بسته‌بندی می‌شوند. مانند دستگاه عصبی اتونوم محیطی، پپتیدها اغلب با یک ترانسمیتر غیرپپتیدی مرسوم در یک نورون همراه می‌باشند. اما ترشح نوروپپتیدها و مولکول‌های کوچک به‌طور مستقل تنظیم می‌شود. نوروپپتیدهای ترشح شده می‌توانند به صورت موضعی عمل نموده و یا با فاصله‌ای طولانی جابه‌جا شده و به گیرنده‌های خاصی متصل شود. بسیاری از گیرنده‌های نوروپپتیدی از نوع متابوتروپیکی هستند و نظیر گیرنده‌های مونوآمینی نقش تنظیم‌گر را در سیستم عصبی ایفا می‌کنند. نوروپپتیدها در محدوده وسیعی از عملکردهای CNS نظیر تولید مثل، رفتارهای اجتماعی، اشتها، درد، پاداش و حافظه و یادگیری و بیداری و برانگیختگی نقش دارند. بنابراین نوروپپتیدها و گیرنده‌های آنان می‌توانند هدف جدیدی برای کشف داروهای جدید باشند.

بهترین مثال در توضیح رویکردی که در تشریح نقش این

---

1- Disinhibition

پپتیدها در CNS به کار گرفته شده است، مطالعه بر روی ماده P و ارتباطات آن با رشته‌های حسی می‌باشد. ماده P نورون‌های حسی اولیه بدون میلین و کوچکی که در طناب نخاعی و ساقه مغز یافت می‌شوند و مسوول ایجاد پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی (EPSP) در سلول‌ها می‌باشند، وجود دارد و از این نورون‌ها ترشح می‌شود. این رشته‌های عصبی در انتقالات تحریکات دردناک، نقش دارند. نکته شگفت‌انگیز آن است که اگر چه آنتاگونیست‌های گیرنده ماده P، نقش مهمی در تعدیل انواع خاصی از درد دارند ولی آنها پاسخ را مهار نمی‌کنند. به نظر می‌رسد، گلوتاماتی که همراه با ماده P از این سیناپس‌ها رها می‌شود، نقش مهمی در انتقال محرک‌های درد ایفا نماید. همچنین مطمئناً ماده P در بعضی دیگر از فعالیت‌های CNS نیز دخیل می‌باشد چرا که در بسیاری از نواحی CNS که هیچ ارتباطی با مسیرهای درد نیز نداشته‌اند، یافت شده است.

بسیاری از این پپتیدها، همچنین در ساختارهای محیطی همچون سیناپس‌های محیطی یافت می‌شوند. در فصول ۶ و ۱۷ این مباحث شرح داده شده‌اند.

## اورکسین

اورکسین یک نوروترانسمیتر پپتیدی است که در نورون‌های جانبی و خلفی هیپوتالاموس تولید می‌شود. همچون سیستم مونوآمینی در بخش وسیعی از مغز عصبدهی می‌کنند. اورکسین همچنین به عنوان هایپوکرتین نیز نامیده می‌شود. همچون اغلب نوروپپتیدها اورکسین از وزیکول‌های بزرگ با هسته متراکم آزاد شده به گیرنده‌هایی با واسطه G پروتئینی به نام‌های $OX_1$ و $OX_2$ متصل می‌شود. نورون‌های اورکسین همچنین گلوتامات آزاد نموده و بنابراین نقش تحریکی دارند. نورون‌های اورکسین و سیستم اورکسین همچون سیستم مونوآمینی از تمام نقاط مغز را عصبدهی نموده و بر فیزیولوژی و رفتار تأثیر می‌گذارد. به‌طور ویژه نورون‌های اورکسین در سیکل خواب و بیداری دخالت دارند (فصل ۲۲ را ببینید). حیواناتی که فاقد اورکسین و گیرنده‌های آن هستند مبتلا به نارکولپسی و اختلالات الگوی خواب و بیداری می‌شوند، اورکسین علاوه بر اینکه فرآیند خواب و بیداری را تنظیم می‌کند در هوموستاز انرژی، رفتار خوردن، عملکرد اتونوم و پاداش دخالت دارند.

## سایر مواد پیام‌رسان

### A. اندوکانابینوئیدها[1]

مشتق عمده و سایکواکتیو موجود در کانابیس ($\Delta^9$-تتراهیدروکانابینول[2]) عمدتاً با تأثیر بر گیرنده‌های ویژه کانابینوئید، $CB_1$، مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گیرنده‌های $CB_1$ به میزان زیاد، در بسیاری از نواحی مغز شناخته شده‌اند و اغلب در پایانه‌های پیش‌سیناپسی واقع شده‌اند. لیپیدهای اندوژن مغزی متعددی همچون انانداميد[3] و ۲- آراشیدونیل گلیسرول[4] (2-AG)، به‌عنوان لیگادهای $CB_1$، شناخته شده است. این لیگاندها، همچون نوروترانسمیترهای مرسوم، ذخیره نمی‌شوند، بلکه در عوض بلافاصله در پاسخ به دپلاریزاسیون و متعاقب آن جریان کلسیم، به‌سرعت ساخته می‌شوند. فعال‌شدن گیرنده‌های متابوتروپیک (به‌عنوان مثال، توسط استیل‌کولین و گلوتامات)، نیز می‌تواند تشکیل 2-AG را تحریک نماید. از دیگر تفاوت‌های این مواد با نوروترانسمیترهای مرسوم آن است که کانابینوئیدهای درون‌زاد به عنوان پیامبرهای رتروگراد سیناپسی عمل می‌کنند. آنها توسط نورون‌های پس‌سیناپسی رهاشده و به‌صورت معکوس فضای سیناپسی را طی کرده و سرانجام گیرنده $CB_1$ موجود بر نورون پیش‌سیناپسی را تحریک کرده و رهاسازی ترانسمیتر را بلوک می‌نمایند. چنین سرکوبی، بسته به وضعیت فعالیت می‌تواند گذرا یا مداوم باشد. کانابینوئیدها به وسیله این مکانیسم حافظه، اعمال شناختی و ادراک درد را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

### B. اکسید نیتریک

CNS حاوی مقادیر متنابهی اکسید نیتریک اکسید سنتاز (NOS) می‌باشد که در بعضی از انواع خاص نورون‌ها یافت می‌شود. NOS نورونی، آنزیمی است که توسط کلسیم ـ کالمودولین و فعال‌شدن گیرنده‌های NMDA، فعال می‌شود و با افزایش دادن کلسیم داخل سلولی باعث ساخت اکسید نیتریک می‌گردد. اگر چه نقش فیزیولوژیک NOS در عضلات صاف عروق به خوبی آشکار است ولی تأثیر آن در انتقالات سیناپسی و انعطاف‌پذیری سیناپسی[5] همچنان مورد بحث قرار دارد. احتمالاً عمده‌ترین نقش NO در پیام‌رسانی عصبی در CNS، اثرات سرکوب کننده طولانی‌مدت آن بر انتقالات سیناپسی در مخچه می‌باشد.

### C. پورین‌ها

گیرنده‌های پورین به ویژه آدنوزین، ATP، UTP و UDP در تمام بدن به ویژه CNS یافت می‌شوند. غلظت‌های بالای ATP در سیناپس‌های وزیکولی کاتکولینرژیک یافت شده و ATP ممکن

1- Endocannabinoids
2- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol - $\Delta^9$-THC
3- Anandamide
4- 2-Archidonylglglycerol
5- Synaptic plasticity

است توسط نوکلئوزیداز خارج‌سلولی بـه آدنـوزین تـبدیل شـود. آدنوزین در CNS بر گیرنده متابوتروپیک $A_1$ عمل می‌کند. گیرنده پیش‌سیناپسی $A_1$ کانال‌های کلسیم را مهار نموده و ترشح هر دو آمینواسید و انتقال‌دهنده‌های مونوآمینی را مهار می‌کند. ATP به همراه سایر نوروترانسمیترها آزاد شده و بر دو رده از گیرنده‌ها اثر می‌گذارد. خانواده P2X مجموعه‌ای از گیرنده‌های ATP است که به عنوان یک کانال کاتیونی غیرانتخابی وابسته به ولتـاژ عـمل نموده در حالی که P2Y متابوتروپیک است. نقش فیزیولوژیک ترشح همزمان ATP با نوروترانسمیترها همچنان ناشناخته است اما مطالعات فارماکولوژیک پیشنهاد می‌کنند که این گیرنده‌ها در حافظه، بیداری و اشتها نقش داشته و می‌تواند در انواع اختلالات روان‌شناختی نقش داشته باشد.

فصل



# داروهای آرام‌بخش ـ خواب آور

## مطالعه مورد

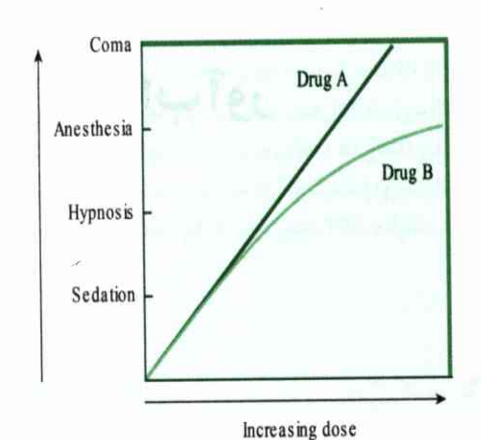
خانم میانسال ۵۳ ساله‌ای، آموزگار، طی مراجعه جهت معاینات سالانه، به پزشک خود شکایت می‌کند که جهت آغاز به خواب رفتن با مشکل روبروست و همچنین طی خواب شب، چندین بار از خواب بیدار می‌شود. چنین اپیزودهایی اغلب شبها به وقوع می‌پیوندد و در توانایی او جهت تدریس تأثیر منفی دارد. او از بسیاری از درمان‌های بدون نسخه جهت بهبود این قضیه استفاده کرده است ولی نه تنها چندان موفق نبوده‌اند بلکه طی روز گرفتار اثرات گیج‌کننده «hangover effect» آنها نیز شده است. وی از سلامت ظاهری خوبی برخوردار است، افزایش وزن ندارد و هیچ دارویی دریافت نمی‌کند. وی قهوه فاقد کافئین و آن هم تنها ۱ فنجان در روز می‌نوشد ولی مقادیر زیادی (روزانه ۶ قوطی) نوشابه کوکای رژیمی، در رژیم غذایی روزانه او وجود دارد. وی هر روز ۱ لیوان مشروب همراه عصرانه میل می‌کند که البته نوشیدنی‌های قوی را نمی‌پسندد. چه اطلاعات دیگری از سابقه این بیماران نیاز دارید؟ چه ارزیابی‌های درمانی جهت این بیمار لازم است و چه دارو یا داروهایی (در صورت صلاحدید) جهت وی تجویز می‌نمایید؟

تعلق یک دارو به گروه داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور مؤید آن است که آن دارو، دارای اثرات آرام‌بخش (همراه با تسکین اضطراب) و خواب‌آوری می‌باشد. از آن جایی که تنوعات شیمیایی زیادی میان بیشتر داروهای این گروه وجود دارد، طبقه‌بندی این دسته دارویی براساس کاربردهای بالینی آن‌ها صورت می‌پذیرد تا براساس ساختار شیمیایی، وضعیت‌های اضطرابی و اختلالات خواب، مشکلات شایعی هستند و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور به طور گسترده در میان داروهای تجویز شده در سراسر دنیا، مشاهده می‌شوند.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای آرام‌بخش ـ خواب آور

یک داروی **آرام‌بخش مؤثر** (ضداضطراب)، باعث تخفیف اضطراب و بروز اثرات تسکین‌دهنده می‌شود. در مقایسه با اثرات درمانی حاصل از یک داروی آرام‌بخش، میزان افت (دپرسیون) دستگاه اعصاب مرکزی باید حداقل میزان ممکن باشد. یک داروی **خواب‌آور** باید باعث بروز **خواب‌آلودگی**[1] شده و موجب شروع و تداوم فرآیند خواب گردد. از آن جایی که اثر خواب‌آوری نسبت به آرام‌بخشی نیازمند افت (دپرسیون) قابل ملاحظه دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد، با افزایش دوز بسیاری از داروهای این گروه، به سادگی می‌توان به هدف فوق دست یافت. افت وابسته به دوز دارو، از خصوصیات اغلب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور می‌باشد هر چند داروهای مختلف این گروه براساس میزان دوز و اثرات، دارای تفاوت‌هایی با یکدیگر می‌باشند. دو مثال از این گونه پاسخ‌های وابسته به دوز در شکل ۱-۲۲ نشان داده شده‌اند. شیب خطی داروی A، مشخصاً مربوط به بسیاری از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قدیمی همچون باربیتورات‌ها و الکل‌ها می‌باشد. مصرف این داروها، بیش از میزانی که جهت خواب‌آوری لازم است، باعث بروز بیهوشی عمومی می‌گردد و

1- Drowsiness




**شکل ۱-۲۲.** منحنی دوز- پاسخ دو داروی خواب‌آور ـ آرام‌بخش.

مقادیر بالاتر آن، با ایجاد دپرسیون تنفسی مرکز وازوموتور در مدولا، باعث کما و مرگ می‌شود. انحراف از منحنی دوز ـ پاسخ، همان طور که در مورد داروی B مشاهده می‌شود، مؤید آن است که اثرات دپرسیون دستگاه اعصاب مرکزی (فراتر از اثرات خواب‌آوری) نسبتاً نیازمند دوزهای بالاتری از داروی B می‌باشند. منحنی B نشان‌دهنده اثرات دوز ـ پاسخ، بنزودیازپین‌ها و بسیاری از داروهای خوب‌آور جدید می‌باشد که مکانیسم‌های مشابهی را دارا می‌باشند.

## طبقه‌بندی شیمیایی

**بنزودیازپین‌ها**، از پرمصرف‌ترین داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش، به شمار می‌روند. کلیه ساختارهای شیمیایی که در شکل ۲-۲۲ نشان داده شده‌اند، به صورت ۱، ۴ بنزودیازپین و اکثراً حاوی گروه کربوکسامید در حلقه ساختاری ۷ ضلعی هتروسیکلیک خود می‌باشند. جانشینی یک گروه الکترونگاتیو در موقعیت بالا، همچون هالوژن یا یک گروه نیترو، جهت ایجاد اثرات آرام‌بخش ـ خواب‌آوری لازم می‌باشد. در ساختمان تریازولام و آلپرازولام یک حلقه تریازول در موقعیت‌های ۱ و ۲، اضافه شده است.

ساختار شیمیایی بعضی از انواع قدیمی‌تر و کمتر مورد استفاده داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، مانند **باربیتورات‌ها**، در شکل ۳-۲۲ نشان داده شده است. گلوتتیمید[1] و مپروبامات[2] دارای ساختارهای شیمیایی مجزایی هستند ولی عملاً اثرات شیمیایی مشابه باربیتورات‌ها را از خود نشان می‌دهند. از این داروها بندرت استفاده می‌شود. گروه داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، همچنین شامل ترکیباتی با ساختار شیمیایی ساده‌تر، همچون **اتانول** (رجوع به فصل ۲۳) و کلرال هیدرات می‌باشند.

اخیراً بسیاری از داروها با ساختارهای شیمیایی جدید، جهت استفاده در اختلالات خواب، معرفی شده‌اند: **زولپیدم**[3] یک ایمیدازوپیریدین، **زالپلون**[4] یک پیرازولوپیریلیمیدین و **اسزوپیکلون**[5] یک سیکلوپیرولون (شکل ۴-۲۲). اگر چه از نظر ساختاری شباهتی با بنزودیازپین‌ها ندارند ولی همان طور که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرد از نقطه نظر مکانیسم عمل از اشتراکات زیادی با آنها برخوردار هستند. اسزوپیکلون، یک S ـ انانتیومر زوپیکلون[6] (یک داروی خواب‌آور که از اواخر سال ۱۹۸۹ در خارج از ایالات متحده آمریکا در دسترس بوده است)، می‌باشد. **راملتئون**[7] یک آگونیست گیرنده ملاتونین و یک داروی خواب‌آور جدید می‌باشد (رجوع به: کادر راملتون)، **بوسپیرون**[8] یک داروی ضد اضطراب، با شروع اثر آهسته می‌باشد که عملکرد آن تا حدی نسبت به سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور مرسوم، متفاوت می‌باشد (رجوع به کادر بوسپیرون).

از سایر دسته‌های دارویی که دارای اثرات آرام‌بخش هستند، می‌توان به داروهای ضد جنون (فصل ۲۹ را ببینید) و بسیاری دیگر از داروهای ضدافسردگی (فصل ۳۰ را ببینید)، اشاره نمود. دسته اخیر به طور گسترده در کنترل اختلالات اضطرابی مزمن، مورد مصرف قرار می‌گیرند. بعضی از انواع خاص آنتی‌هیستامین‌ها همچون دیفن‌هیدرامین، هیدروکسی‌زین[9] و پرومتازین[10] (فصل ۱۶ را ببینید)، نیز دارای اثرات آرام‌بخشی می‌باشند. این داروها عموماً دارای اثرات قابل ملاحظه‌ای بر سیستم عصبی اتونوم محیطی هستند. بعضی از انواع داروهای آنتی‌هیستامینی که دارای تأثیرات آرام‌بخشی می‌باشند، در قالب داروهای خواب‌آور بدون نسخه، عرضه می‌شوند.

## فارماکوکینتیک

### A. جذب و انتشار

میزان جذب خوراکی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، به عوامل متعددی از جمله میزان چربی دوستی[11] دارو بستگی دارد. برای مثال، جذب تریازولام بسیار سریع و جذب دیازپام و

1- Glutethimide
2- Meprobamate
3- Zolpidem
4- Zaleplon
5- Eszopiclone
6- Zopiclone
7- Ramelteon
8- Buspirone
9- Hydroxyzine
10- Promethazine
11- Lipophilicity

Diazepam
Chlordiazepoxide
Flurazepam
Desmethyldiazepam
Oxazepam
Lorazepam
Nitrazepam
Triazolam
Alprazolam

**شکل ۲-۲۲.** ساختار شیمیایی برخی از بنزودیازپین‌ها.

متابولیت‌های فعال کلرازپات[1]، نسبت به سایر بنزودیازپین‌های مورد استفاده، سریع‌تر می‌باشد. کلرازپات، پیش دارویی است که طی هیدرولیز توسط اسید معده، به دسمتیل‌دیازپام[2] (نور ـ دیازپام[3]) تبدیل می‌شود. بسیاری از باربیتورات‌ها و داروهای قدیمی آرام‌بخش ـ خواب‌آور مانند بسیاری از داروهای خواب‌آور جدید (اسزوپیکلون، زالپلون و زولپیدم)، بسیار سریع از طریق خوراکی، جذب و وارد جریان خون می‌شوند.

حلالیت در چربی، نقش مهمی را در تعیین میزان ورود یک داروی آرام‌بخش ـ خواب‌آور به داخل سیستم اعصاب مرکزی، ایفا می‌نماید. این ویژگی مسئول شروع سریع اثرات تریازولام[4]، تیوپنتال[5] (فصل ۲۵) و داروهای خواب‌آور جدیدتر می‌باشد.

همه داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، حین حاملگی از

1- Clorazepate
2- Desmethyldiazepam
3- Desmethyldiazepam
4- Triazolam
5- Thiopental

شکل ۳-۲۲. ساختار شیمیایی باربیتورات‌ها و بعضی دیگر از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور.

سدهای جفتی عبور می‌کنند. بنابراین در صورت تجویز این داروها در زمان حول و حوش تولد، باعث دپرسیون فعالیت‌های حیاتی نوزاد می‌شوند. همچنین وجود این داروها در شیر مادر نیز به تأیید رسیده است که می‌تواند منجر به افت فعالیت‌های عصبی کودک شیرخوار گردد.

### B. تبدیل زیستی[1]

یک مرحله ضروری در پاک‌سازی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، تبدیل این داروها به متابولیت‌های محلول‌تر در آب می‌باشد. در این راستا، سیستم آنزیم‌های میکروزومی متابولیزه‌کننده داروهای کبد، از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد، بنابراین نیمه عمر حذف این داروها، عمدتاً به سرعت تبدیلات متابولیک آنها، وابسته می‌باشد.

۱. بنزودیازپین‌ها. متابولیسم کبدی، مسوول پاکسازی تمامی بنزودیازپین‌ها می‌باشد. الگو و میزان متابولیسم بسته به هر دارو متفاوت می‌باشد. اغلب بنزودیازپین‌ها تحت متابولیسم اکسیداسیون میکروزومی (واکنش فاز I) نظیر N- آلکیلاسیون و هیدروکسیلاسیون آلیفاتیک[2] که به واسطه ایزوزیم P450 به ویژه CYP3A4 رخ می‌دهد قرار می‌گیرند. سپس متابولیت‌ها کنژوگه شده (واکنش‌های فاز II) و با تشکیل گلوکورونیداز به داخل ادرار ترشح می‌گردند. ولی بسیاری از متابولیت‌های فاز I بنزودیازپین‌ها نیز از نظر فارماکولوژیکی فعال می‌باشند و بعضی

شکل ۴-۲۲. ساختار شیمیایی بعضی از انواع جدیدتر داروهای خواب‌آور.

1- Biotransformation
2- Aliphatic hydroxylation

## راملتئون

به نظر می‌رسد، گیرنده‌های ملاتونین، در برقراری ریتم ۲۴ ساعته چرخه‌های خواب ـ بیداری، نقش داشته باشند (فصل ۱۶). راملتئون (Rozerem)، داروی جدیدی است که به طور خاص در بیمارانی که در شروع فرآیند خواب اختلال دارند، به کار گرفته می‌شود. این دارو آگونیست گیرنده‌های ملاتونینی $MT_1$ و $MT_2$ واقع بر هسته‌های سوپراکیاسماتیک مغز می‌باشد. این دارو هیچ اثر مستقیمی بر انتقالات GABA در دستگاه اعصاب مرکزی ندارد. در مطالعات خواب‌نگاری[1]، راملتون، در بیمارانی که از بی‌خوابی مزمن رنج می‌برند، زمان انتظار برای خواب‌رفتن را کاهش داده است بدون اینکه تأثیری روی مراحل خواب داشته باشد یا عوارضی چون بازگشت بی‌خوابی[2] و یا علائم محرومیت از دارو[3]، داشته باشد. راملتئون قابلیت کمی از جهت سوءمصرف دارو، این دارو جز داروهای تحت کنترل نمی‌باشد و مصرف منظم سبب وابستگی نمی‌شود. دارو پس از تجویز خوراکی، جذب شده و پس از گذر از مرحله اول متابولیسم، تبدیل به متابولیت فعال با نیمه عمر طولانی‌تر (۵-۲ ساعت) می‌گردد. ایزوفرم $CYP_1A_2$ سیتوکروم P450 عمدتاً مسؤول متابولیسم راملتئون می‌باشد، اما ایزوفرم CYP2C9 نیز دخیل می‌باشد. این دارو نباید همراه با مهارکننده‌های CYP1A2 (مانند سیپروفلوکساسین[4]، فلووکسامین[5]، تاکرین[6]، زیلوتن[7]) و مهارکننده‌های CYP2C9 (مانند فلوکونازول[8]) مصرف شود. مصرف همزمان با داروی ضد افسردگی فلووکسامین حداکثر غلظت پلاسمایی راملتئون را ۵۰ برابر افزایش می‌دهد.

راملتئون بایستی در بیماران بااختلال عملکرد کبدی با احتیاط مصرف شود. ریفامپین با اثرات القایی بر CYP به وضوح غلظت پلاسمایی راملتئون و متابولیت فعال آن را کاهش می‌دهد. از عوارض جانبی راملتئون می‌توان به گیجی، خواب‌آلودگی، خستگی و تغییرات اندوکرین همچون کاهش تستوسترون و افزایش پرولاکتین اشاره نمود. راملتئون بر اساس طبقه‌بندی FDA راملتئون در دسته‌بندی C جهت تجویز در حاملگی قرار دارد.

## بوسپیرون

بوسپیرون دارای اثرات انتخابی ضداضطراب می‌باشد و مشخصات فارماکولوژیک آن تا حدی نسبت به سایر داروهایی که در این فصل شرح داده شده‌اند، متفاوت می‌باشد. بوسپیرون قادر است، اضطراب را تخفیف دهد، بدون آن که اثراتی چون آرام‌بخشی بیش از حد، خواب‌آوری و یا سرخوشی از خود نشان دهد. برخلاف بنزودیازپین‌ها اثرات ضدتشنج و یا شل‌کننده عضلانی ندارد. بوسپیرون، مستقیماً با تأثیر بر سیستم‌های گابائرژیک عمل نمی‌کند. احتمالاً این دارو اثرات ضد اضطراب خود را با تأثیر به عنوان آگونیست نسبی بر گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ مغزی اعمال می‌نماید ولی همچنین به گیرنده‌های دوپامینی $D_2$ نیز تمایل دارد. بیماران درمان شده با بوسپیرون، هیچ علائمی مبنی بر عود مجدد اضطراب و یا علائم محرومیت از دارو بعد از قطع ناگهانی آن، نشان نداده‌اند. این دارو در سرکوب علائم سندرم محرومیت ناشی از قطع ناگهانی سایر بنزودیازپین‌ها یا داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، مؤثر نمی‌باشد. بوسپیرون دارای پتانسیل سوء مصرف بسیار کمی می‌باشد. برخلاف بنزودیازپین‌ها، بوسپیرون نیازمند به زمان بیشتری برای بروز اثرات ضداضطراب می‌باشد که همین امر کاربرد این دارو را در وضعیت‌های اضطرابی حاد محدود نموده است. بوسپیرون در وضعیت‌های اضطرابی ژنرالیزه کاربرد دارد ولیکن در اختلالات پانیک کمتر مؤثر می‌باشد.

بوسپیرون به سرعت از طریق خوراکی، جذب شده و طی واکنش‌های هیدروکسیلاسیون و دی‌الکیلاسیون مراحل متابولسم گذر اول، متابولیت‌های فعال بسیاری را ایجاد می‌نماید. متابولیت عمده آن، ۱- (۲- پیریمیدیل) ـ پیپرازین (1-PP) می‌باشد که دارای اثرات بلوک‌کنندگی گیرنده آدرنرژیک $\alpha_2$ بوده و همچنین با ورود به دستگاه اعصاب مرکزی، نسبت به پیش ماده خود، غلظت بالاتری را ایجاد می‌نماید. نقش احتمالی 1-PP در ایجاد اثرات بوسپیرون در دستگاه اعصاب مرکزی شناخته شده نمی‌باشد. نیمه عمر حذف بوسپیرون، ۴-۲ است و اختلال کبدی باعث آهسته‌شدن روند پاکسازی آن می‌گردد. ریفامپتین، یک میکروزومی (واکنش‌های فاز I)، شامل N- دآلکیلاسیون[9] و

1- Polysomnography studies
2- Rebound insomnia
3- Withdrawal symptoms
4- Ciprofloxacin
5- Fluvoxamine
6- Tacrine
7- Zileuton
8- Fluconazole
9- N-dealkylation

داروی القاکننده سیتوکروم P450، نیمه عمر بوسپیرون را کاهش می‌دهد ولی مهارکننده‌های CYP3A4 (مانند اریترومایسین، کتوکونازول، آب گریپ‌فروت و نفازودون) غلظت پلاسمایی آن را به میزان زیادی افزایش می‌دهند.

بوسپیرون در مقایسه با بنزودیازپین‌ها، اختلالات سایکوموتور کمتری ایجاد می‌نماید و در نتیجه مهارت در رانندگی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. این دارو، اثرات داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور مرسوم، اتانول یا ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای را تقویت نمی‌کند و بیماران مسن نیز حساسیت فزاینده‌ای را به عملکرد آن نشان نداده‌اند. عوارضی چون دردهای نامعین قفسه سینه، تاکی‌کاردی، طپش قلب، سرگیجه، برانگیختگی عصبی، وزوز گوش، اختلالات گوارشی، پاراستزی و انقباض مردمک وابسته به دوز ممکن است به وقوع بپیوندد. مصرف همزمان آن با داروهای مهارکننده MAO، باعث افزایش فشارخون در این دسته از بیماران گردد. براساس FDA بوسپیرون در دسته‌بندی B جهت تجویز در حاملگی قرار دارد.

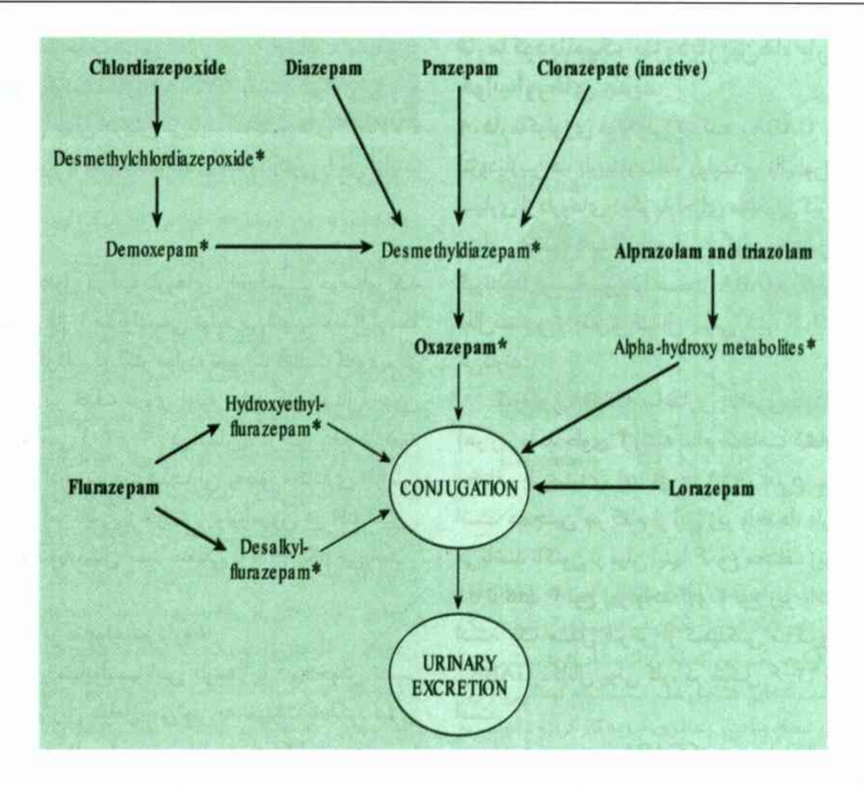
دارای نیمه عمرهای طولانی نیز می‌باشند (شکل ۵-۲۲). برای مثال دسمتیل دیازپام، که متابولیت فعال کلرودیازپوکساید، دیازپام، پرازپام و کلرازپات می‌باشد، دارای نیمه عمر حذف بیش از ۴۰ ساعت است. آلپرازولام و تریازولام، طی واکنش هیدروکسیلاسیون $\alpha$ متابولیت‌هایی با اثرات کوتاه مدت فارماکولوژیکی ایجاد می‌نمایند که به سرعت کنژوگه شده و گلوکورونیدهای غیرفعال را تولید می‌نمایند. نیمه عمر حذف کوتاه تریازولام (۳-۲ ساعت) باعث کاربرد بیشتر آن به عنوان یک داروی خواب‌آور شده است تا یک داروی آرام‌بخش.

تشکیل متابولیت‌های فعال، مطالعات فارماکوکینتیک بنزودیازپین‌ها در انسان‌ها را دشواری‌هایی مواجه نموده است چرا که در واقع نیمه عمر حذف داروی اولیه ارتباط کمی با اثرات فارماکولوژیک ناشی از دارو دارد. احتمال ایجاد اثرات تجمعی قابل پیش‌بینی ناشی از استفاده از دوزهای مکرر، به ویژه در بنزودیازپین‌هایی که خود دارو یا متابولیت‌های آن نیمه عمر طولانی دارند، وجود دارد. این گونه اثرات تجمعی همچون خواب‌آلودگی بیش از حد، با داروهایی همچون استازولام[1]، اکسازپام[2] و لورازپام[3] دیده نمی‌شود، چرا که دارای متابولیت‌ها با نیمه عمر کوتاه هستند و همچنین مستقیماً به گلوکورونیدهای غیرفعال، متابولیزه می‌شوند. مشخصه‌های فارماکوکینتیک برخی از بنزودیازپین‌ها در جدول ۱-۲۲ آورده شده است، متابولیسم بسیاری از بنزودیازپین‌های پرمصرف از جمله دیازپام، میدازولام[4] و تریازولام[5]، تحت تأثیر ایزوآنزیم‌های القاکننده و مهارکننده P450 کبدی قرار می‌گیرد (فصل ۴ را ببینید).

۲. باربیتورات‌ها. به جز فنوباربیتال، تقریباً هیچ باربیتوراتی بدون تغییر از بدن دفع نمی‌شود. از عمده مسیرهای متابولیسمی می‌توان به اکسیداسیون توسط آنزیم‌های کبدی و در نتیجه تولید الکل‌ها، اسیدها و کتون‌ها اشاره نمود که در نهایت به صورت ترکیبات گلوکورونیزه در ادرار ترشح می‌شوند. در مجموع سرعت متابولیسم کبدی این داروها بسته به نوع دارو تفاوت دارد ولی اغلب (به استثنا تیوباربیتورات‌ها) آهسته می‌باشد. نیمه عمر حذف داروهایی چون سکوباربیتال[6] و پنتوباربیتال[7] از ۱۸ تا ۴۸ ساعت در افراد مختلف، متغیر می‌باشد. نیمه عمر حذف فنوباربیتال[8] در انسان ۴ تا ۵ روز است. دوزهای متعدد این داروها ممکن است باعث بروز اثرات تجمعی گردند.

۳. خواب‌آورهای جدید. حداکثر سطح خونی فرمولاسیون استاندارد زولپیدم[9] ۳-۱ ساعت پس از مصرف خوراکی آن، حاصل می‌شود (جدول ۱-۲۲ را ببینید). فرمولاسیون‌های زبانی و اسپری خوراکی زولپیدم نیز موجود است. زولپیدم سریعاً توسط اکسیداسیون و هیدروکسیلاسیون‌های سیتوکروم P450 کبدی از جمله ایزوزیم CYP3A4، به متابولیت‌های غیرفعال تبدیل می‌شود. نیمه عمر حذف دارو و حذف آن در خانم‌های سالمند آهسته‌تر می‌باشد، ولی حداکثر سطح پلاسمایی فرمولاسیون بی‌فازیک آن، تقریباً ۲ ساعت بعد حاصل می‌شود. زالپلون[10]، عمدتاً توسط آلدئید اکسیداز کبدی و بخشی هم توسط ایزوزیم CYP3A4 سیتوکروم P450 متابولیزه می‌شود. نیمه عمر دارو، حدود ۱ ساعت می‌باشد. در بیماران دچار اختلالات کبدی و سالمندان نیاز به کاهش دوز دارو وجود دارد. سایمتیدین با مهار هر دو مسیر آلدئید دهیدروژناز و CYP3A4 باعث افزایش قابل‌ملاحظه حداکثر سطح خونی زالپلون، می‌شود. اسزوپیکلون[11]، توسط سیتوکروم P450 کبدی (به ویژه CYP3A4) متابولیزه شده و مشتقات غیرفعالی چون N- اکسید و متابولیت‌های ضعیفی چون دسمتیل اسزوپیکلون، ایجاد

1- Estazolam
2- Oxazepam
3- Lorazepam
4- Midazolam
5- Triazolam
6- Secobarbital
7- Pentobarbital
8- Phenobarbital
9- Zolpidem
10- Zaleplon
11- Eszopiclone




**شکل ۵-۲۲.** تبدیلات زیستی بنزودیازپین‌ها (داروهایی که تیره‌تر نوشته شده‌اند، در حال حاضر در بسیاری از کشورها، قابل دسترس می‌باشند.)
* متابولیت فعال.

**جدول ۱-۲۲ مشخصات فارماکوکینتیک بعضی از بنزودیازپین‌ها و داروهای خواب‌آور جدید در انسان**

| دارو | اوج سطح خونی (ساعت)[1] | $t_{1/2}$ (ساعت)[2] | نظرات |
|---|---|---|---|
| آلپرازولام | ۲-۱ | ۱۵-۱۲ | جذب دهانی سریع |
| کلرودیازپوکساید | ۴-۲ | ۴۰-۱۵ | متابولیت‌های فعال، فراهمی‌زیستی متغیر بعد از تزریق IM |
| کلرازپات | ۲-۱ (نوردیازپام) | ۱۰۰-۵۰ | پیش‌دارو؛ در معده به اقسام فعال هیدرولیز می‌شود |
| دیازپام | ۲-۱ | ۸۰-۲۰ | متابولیت‌های فعال، فراهمی‌زیستی متغیر بعد از تزریق IM |
| اسزوپیکلون | ۱ | ۶ | متابولیت‌ها با فعالیت کم |
| فلورازپام | ۲-۱ | ۱۰۰-۴۰ | متابولیت‌های فعال با نیمه عمرهای طولانی |
| لورازپام | ۶-۱ | ۲۰-۱۰ | متابولیت فعال ندارد |
| اکسازپام | ۴-۲ | ۲۰-۱۰ | متابولیت فعال ندارد |
| تمازپام | ۳-۲ | ۴۰-۱۰ | جذب خوراکی آهسته |
| تریازولام | ۱ | ۳-۲ | شروع اثر سریع، مدت اثر کوتاه |
| زالپلون | ۱> | ۲-۱ | از طریق آلدئید دهیدروژناز متابولیزه می‌شود |
| زولپیدم | ۳-۱ | ۳/۵-۱/۵ | متابولیت‌های فعال ندارد |

۱. زمان جهت حداکثر سطح خونی
۲. شامل نیمه عمرهای متابولیت‌های عمده می‌باشد

می‌نماید. نیمه عمر حذف اسزوپیکلون حدوداً ۶ ساعت است و در صورت حضور مهارکننده‌های CYP3A4 (مانند کتوکنازول) و یا در سالمندان، این میزان افزایش می‌یابد. القاکننده‌های CYP3A4 (همچون ریفامپین[1])، متابولیسم کبدی اسزوپیکلون را می‌افزایند.

**C. دفع**

متابولیت‌های محلول در آب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور که طی کنژوگاسیون فاز ۱ متابولیسمی تولید می‌شوند، عمدتاً توسط کلیه‌ها، دفع می‌گردند. در اکثر موارد، تغییرات فعالیت کلیوی، اثر قابل ملاحظه‌ای بر حذف داروی اولیه ندارد. فنوباربیتال، بدون تغییر تا میزان خاصی (۳۰-۲۰٪ در انسان)، در ادرار دفع می‌شود و با قلیایی‌کردن ادرار سرعت حذف آن به‌طور معناداری افزایش پیدا می‌کند. این امر ناشی از افزایش یونیزاسیون در pH قلیایی می‌باشد چرا که فنوباربیتال اسید ضعیفی با $pK_a=7.4$ می‌باشد.

**D. عوامل مؤثر بر متابولیسم داروها**

عوامل بسیاری متابولیسم این داروها را دستخوش تغییر می‌نمایند. از مهم‌ترین عوامل، می‌توان به تغییرات عملکرد کبدی ناشی از بیماری‌ها یا بعضی داروهای کاهش‌دهنده یا افزایش‌دهنده فعالیت آنزیم‌های میکروزومی اشاره نمود (فصل ۴ را ببینید).

در بسیاری از بیماران مسن و بیماران مبتلا به بیماری‌های شدید کبدی، نیمه عمر حذف این داروها، اغلب افزایش می‌یابد. در چنین مواردی تجویز چند دوز معمول داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش، باعث بروز اثرات شدید بر دستگاه اعصاب مرکزی می‌گردد.

فعالیت آنزیم‌های میکروزمال متابولیزه‌کننده داروها در کبد، ممکن است در بیمارانی که انواع قدیمی‌تر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور را برای مدت طولانی استفاده نموده‌اند، افزایش یابد (القای آنزیمی؛ فصل ۴ را ببینید). ایجاد چنین اثراتی طی مصرف باربیتورات‌ها (به طور خاص فنوباربیتال) و مپروبامات، محتمل‌تر است که به افزایش متابولیسم کبدی این داروها می‌انجامد. همچنین القای آنزیمی ناشی از باربیتورات‌ها، یکی از مکانیسم‌های اساسی ایجاد تداخلات دارویی می‌باشد چرا که باعث افزایش تبدیلات زیستی سایر داروهای فارماکولوژیک نیز می‌گردد (فصل ۶۶ را ببینید). در مقابل، حتی استفاده مداوم بنزودیازپین‌ها و داروهای خواب‌آور جدید نیز باعث ایجاد تغییر در فعالیت آنزیم‌های متابولیزه‌کننده، نمی‌شود.

## فارماکودینامیک بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و خواب‌آورهای جدید

**A. فارماکولوژی مولکولی گیرنده $GABA_A$**

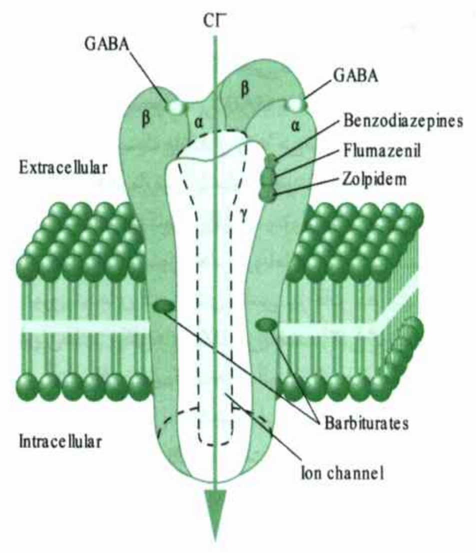
بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها، زولپیدم، زالپلون، اسزوپیکلون و بسیاری از داروهای دیگر به اجزای مولکولی گیرنده $GABA_A$، در غشای عصبی دستگاه اعصاب مرکزی، متصل می‌شوند. این گیرنده‌ها توسط نوروترانسمیتر GABA (فصل ۲۱ را ببینید) فعال‌شده و از طریق کانال یونی کلر، اثرات خود را اعمال می‌دارند.

گیرنده $GABA_A$، ساختاری پنتامری دارد که از ۵ زیر واحد (هر زیر واحد حاوی ۴ رشته تمام ضخامت غشایی)، از میان انواع مختلف پلی‌پپتیدی ($\alpha$، $\beta$، $\gamma$، $\delta$، $\varepsilon$، $\pi$، $\rho$، ...) تشکیل شده است. همچنین هر کدام از این زیر واحدها، دارای انواع متنوعی می‌باشند تاکنون از میان اینها ۶ نوع مختلف زیر واحد(برای مثال $\alpha 1$ تا $\alpha 6$)، ۴ نوع زیر واحد $\beta$ و ۳ نوع زیر واحد $\gamma$ معرفی شده است. یک مدل فرض از کمپلکس ماکرومولکولی گیرنده $GABA_A$ ـ کانال یونی کلر، در شکل ۶-۲۲ نشان داده شده است.

ایزوفرم عمده $GABA_A$ که در بسیاری از مناطق مغز یافت شده است، حاوی دو زیر واحد $\alpha 1$ دو زیر واحد $\beta 2$ و یک زیر واحد $\gamma 2$ می‌باشد. محل اتصال GABA، در این ایزوفرم، مکانی در مجاورت زیر واحد $\alpha 1$ و $\beta 2$ می‌باشد و جایگاه اثر بنزودیازپین‌ها نیز (**مکان BZ** گیرنده $GABA_A$)، بین زیر واحد $\alpha 1$ و $\gamma 2$ واقع شده است. گیرنده $GABA_A$ در نواحی مختلف دستگاه اعصاب مرکزی، آرایش متفاوتی از زیرواحدهای اساسی دارد و بنزودیازپین‌ها به بسیاری دیگر از این گیرنده‌ها متصل می‌شوند. باربیتورات‌ها نیز به ایزوفرم‌های متعددی از گیرنده GABA از جمله ایزوفرم‌های دارای زیر واحدهای $\alpha 2$، $\alpha 3$، $\alpha 5$ متصل می‌شوند ولی در واقع موقعیت اتصال آن‌ها از مکان اتصال بنزودیازپین‌ها متفاوت است. در مقابل بنزودیازپین‌هایی چون زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون، بسیار انتخابی‌تر بر این گیرنده‌ها اثر می‌کنند چرا که تنها به ایزوفرم‌هایی از گیرنده که حاوی زیر واحد $\alpha_1$ می‌باشند، متصل می‌گردند. احتمالاً این تنوع مولکولی گیرنده‌های $GABA_A$، اساس خواص فارماکولوژیکی متنوع بنزودیازپین‌ها و سایر داروها مشابه می‌باشد (مراجعه به کادر: تنوع گیرنده‌های GABA و اثرات فارماکولوژیکی انتخابی).

برخلاف نوروترانسمیتر GABA، بنزودیازپین‌ها و سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، تمایل کمی به گیرنده‌های

1- Rifampin




**شکل ۶-۲۲.** یک مدل از کمپلکس ماکرومولکولی گیرنده $GABA_A$ ـ کانال یونی کلر (مدل‌های دیگری نیز ممکن است پیشنهاد شود). یک گلیکوپروتئین هترواِلیگومریک، این کمپلکس از تعداد ۵ یا بیشتر زیر واحدهای تمام ضخامت غشایی، تشکیل شده است. انواع گوناگونی از زیر واحدهای $\alpha$ $\beta$ و $\gamma$ در تعداد ساختار پنتامری آن به‌کار گرفته شده‌اند، به همین دلیل گیرنده‌های $GABA_A$ تنوع مولکولی زیادی را از خود نشان می‌دهند. تأثیرات گیرنده GABA بر زیر واحدهای $\alpha$ و $\beta$ باعث بازشدن کانال یونی کلر و به موجب آن هیپرپلاریزاسیون غشا می‌شود. بنزودیازپین‌ها و بعضی از داروهای خواب‌آور جدیدتر همچون زولپیدم به یک مکان واحد، جایی بین زیرواحد $\alpha$ و $\beta$ متصل شده و فرآیند بازشدن کانال‌های یونی کلراید را تسهیل می‌نمایند. فلومازنیل، آنتاگونیست بنزودیازپین نیز به این مکان متصل شده و قادر به بازگرداندن اثرات خواب‌آور زولپیدم می‌باشد. توجه داشته باشید که این مکان‌ها از مکان اثر باربیتورات‌ها جدا می‌باشد (همچنین به متن رجوع کنید و قابلیت‌های مختلف کمپلکس گیرنده GABA کانال کلری را در نظر داشته باشید).

$GSBA_B$ دارند. این گیرنده توسط داروی ضد اسپاسم بکلوفن[1] فعال می‌گردد (فصول ۲۱ و ۲۷ را ببینید).

### B. نوروفارماکولوژی

GABA (گاما ـ آمینوبوتیریک اسید)، اصلی‌ترین نوروترانسمیتر مهاری دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). مطالعات الکتروفیزیولوژیک مؤید آن است که بنزودیازپین‌ها، مهار ناشی از GABA، را در تمامی سطوح عصبی از جمله طناب نخاعی، هیپوتالاموس، هیپوکامپ، جسم سیاه، کورتکس مخچه‌ای و مغزی، تقویت می‌نمایند. بنزودیازپین‌ها تأثیر سیناپس‌های مهاری GABA را افزایش می‌بخشند. در واقع بنزودیازپین‌ها، جانشین GABA نمی‌باشند، آنها مستقیماً

## تنوع گیرنده‌های GABA و انتخابی بودن فارماکولوژیک

مطالعات انجام شده با استفاده از جوندگان دستکاری ژنتیک شده، مؤید آن است که خواص فارماکولوژیک اختصاصی بنزودیازپین‌ها و سایر داروهای تنظیم‌کننده GABA، تحت تأثیر ترکیب‌های متنوع زیر واحدهایی که در ساخت گیرنده $GABA_A$ نقش دارند، قرار می‌گیرد. بنزودیازپین‌ها، عمدتاً بر گیرنده‌هایی از $GABA_A$ اثر می‌نمایند که زیر واحدهای $\alpha$ (ایزوفرم‌های $\alpha1$ $\alpha2$ $\alpha3$ $\alpha5$) و هیستیدین در انتهای N رشته وجود داشته باشد. گونه‌هایی از موش‌هایی که در آنها با ایجاد موتاسیون‌های نقطه‌ای، آرژنین به جای هیستیدین در زیر واحد $\alpha1$ جانشین شده بود، مقاومت قابل توجهی را از خود در مقابل اثرات آرام‌بخش و فراموش‌آور بنزودیازپین‌ها، نشان دادند، حال آن که تأثیرات ضد اضطراب و شل‌کننده عضلانی تا حد زیادی، دست نخورده باقی ماند. این حیوانات همچنین نسبت به تأثیرات خواب‌آوری زولپیدم و زالپلون (داروهایی که به طور انتخابی به گیرنده‌های $GABA_A$ زیر واحد $\alpha1$ متصل می‌شوند) نیز از خود مقاومت نشان دادند. در مقابل موش‌ها با جهش‌های انتخابی آرژنین ـ هیستیدین در زیر واحدهای $\alpha2$ یا $\alpha3$ گیرنده‌های $GABA_A$، مقاومت اختصاصی را ضد اثرات ضداضطراب بنزودیازپین‌ها از خود نشان دادند. برپایه مطالعاتی از این دست، به نظر می‌رسد، زیر واحد $\alpha1$ گیرنده‌های $GABA_A$ واسطه ایجاد اثرات آرام‌بخشی، فراموشی و اثرات آتاکسی بنزودیازپین‌ها می‌باشد، حال آن که زیر واحدهای $\alpha2$ و $\alpha3$ در اعمال ضداضطراب و شل‌کنندگی عضلانی بنزودیازپین‌ها نقش دارد. بعضی دیگر از مطالعات برپایه جهش‌های هدفدار، نشان می‌دهند که زیر واحد $\alpha5$ حداقل در بعضی اختلالات حافظه ناشی از بنزودیازپین‌ها نقش دارد. نکته قابل تأکید آن است که این یافته‌ها از عملکرد ضداضطراب و فراموشی‌آور داروهای بنزودیازپین براساس مدل‌های دستکاری ژنتیکی گیرنده $GABA_A$ و با استفاده از مدل‌های جوندگان حاصل شده است.

1- Baclofen

گیرنده‌های $GABA_A$ را فعال نمی‌کنند یا مستقیماً نقشی در بازکردن کانال‌های کلر ندارند، ولی با اعمال اثرات آلوستریک، اثرات $GABA_A$ را تقویت می‌نمایند. افزایش جریان کلر ناشی از تأثیرات بنزودیازپین‌ها و GABA، میزان **دفعات** بازشدن کانال را نیز افزایش می‌دهد.

باربیتورات‌ها نیز فعالیت GABA را در بسیاری از نواحی دستگاه اعصاب مرکزی، تسهیل می‌نمایند ولی برخلاف بنزودیازپین‌ها، این دسته از داروها، **زمان** بازماندن کانال‌های کلر را افزایش می‌دهد. غلظت‌های بالای باربیتورات‌ها، همچنین قادر به تقلید اثرات GABA می‌باشد و مستقیماً کانال‌های یونی را فعال می‌نماید. این اثرات مرهون مکان اثر یا مکان‌های اثر متفاوت باربیتورات‌ها می‌باشد. باربیتورات‌ها نسبت به بنزودیازپین‌ها، کمتر انتخابی عمل می‌کنند چرا که آنها همچنین عملکرد بعضی از نوروترانسمیترهای تحریکی همچون گلوتامات را نیز از طریق متصل‌شدن به گیرنده‌های AMPA سرکوب می‌کنند (مانند گلوتامیک اسید). باربیتورات‌ها موازی با اثراتشان بر انتقالات GABA و گلوتامات، دارای بعضی تأثیرات غشایی غیرسیناپسی را نیز می‌باشند. احتمالاً، تعداد مکان‌های اثر باربیتورات‌ها، عاملی است که آنها را جهت استفاده در بیهوشی‌های کامل مورد نیاز در جراحی‌ها، مناسب ساخته است (رجوع به فصل ۲۵). این داروها همچنین به علت ایجاد سرکوب‌قابل ملاحظه اعصاب مرکزی (که در مرز پایین دوز بی‌خطر آنها اتفاق می‌افتد)، قابل مقایسه با بنزودیازپین‌ها و خواب‌آورهای جدیدتر می‌باشند.

### C. لیگاندهای گیرنده بنزودیازپین‌ها

مکان اتصال بنزودیازپین‌ها بر روی ماکرومولکول گیرنده $GABA_A$، کانال یون کلر، از تنوع فراوانی برخوردار است (کادر را ببینید: تنوع کمپلکس گیرنده گابا ـ کانال کلرید). سه نوع تداخل بین لیگاند و گیرنده بنزودیازپین، گزارش شده است: (۱) **آگونیست‌ها** باعث تسهیل عملکرد GABA می‌شوند که این امر در بسیاری از مکان‌های BZ، در حضور بنزودیازپین‌ها روی می‌دهد. همان طور که در بالا اشاره گردید، انواع غیر بنزودیازپینی زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون، اگونیست‌های اختصاصی مکان‌های BZ در زیر واحد $\alpha 1$ می‌باشند. همچنین به نظر می‌رسد، بعضی آگونیست‌های درون‌زاد نیز قادر هستند به عنوان لیگاندهای مکان‌های BZ عمل نمایند چرا که مواد شیمیایی مشابه بنزودیازپین‌ها، از بافت مغز حیواناتی که هیچ تماسی با چنین داروهایی نداشته‌اند، جدا شده است. همچنین در مغز انسان نیز وجود مولکول‌هایی غیربنزودیازپینی که به مکان‌های BZ گیرنده‌های $GABA_A$ تمایل دارند، تأیید شده است. (۲) **آنتاگونیست‌ها**، که از آن‌ها می‌توان به مشتق صناعی بنزودیازپین‌ها، **فلومازنیل**[1] اشاره نمود. فلومازنیل، عملکرد بنزودیازپین‌ها، اسزوپیکلون، زالپلون و زولپیدم را مهار می‌کند ولی قادر مهار اثر باربیتورات‌ها، مپروبامات یا الکل نمی‌باشد. بعضی نوروپپتیدهای درون‌زادی خاص نیز قادر به مهار تأثیر بنزودیازپین‌ها بر مکان‌های BZ می‌باشند. (۳) **آگونیست‌های معکوس**[2]، در واقع تنظیم‌کننده‌های آلوستریک منفی گیرنده‌های GABA می‌باشند (فصل ۱ را ببینید). اثر آنها بر مکان‌های BZ موجود بر گیرنده‌های $GABA_A$ باعث ایجاد اضطراب و تشنج می‌شود. ترکیبات چندی با اثرات فوق معرفی شده‌اند که از آن جمله می‌توان به بتا ـ کاربولین‌ها[3] مانند n ـ بوتیل ـ $\beta$ ـ کاربولین ـ 3 ـ کربوکسیلات ($\beta$-CCB) اشاره نمود. این مولکول‌ها علاوه بر اثرات مستقیم فوق، قادر به مهار اتصال و اثرات بنزودیازپین‌ها نیز می‌باشند.

اهمیت فیزیولوژیک تنظیم‌کننده‌های اندوژن عملکرد GABA در دستگاه اعصاب مرکزی، روشن نشده است. تا به امروز چنین تأثیراتی در کنترل وضعیت‌هایی چون اضطراب، الگوهای خواب یا بعضی دیگر از مشخصات و تظاهرات رفتاری دستگاه اعصاب مرکزی روشن نشده است.

### D. اثرات بر اعضا

۱. آرام‌بخشی (Sedation) ــ بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و اغلب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قدیمی، همراه با اثرات آرام‌بخش تا حدی در کاهش اضطراب نیز مؤثر می‌باشند. هر چند در اغلب مواقع اثرات ضد اضطراب این دسته از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور با کاهش فعالیت‌های سایکوموتور و شناختی همراه می‌باشد. در مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی، بنزودیازپین‌ها و سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قدیمی، توانایی ایجاد مهار گسیختگی در رفتارهای سرکوب شده حیوان توسط تنبیه را دارا بوده‌اند. این مهار گسیختگی ناشی از تأثیر ضداضطراب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور می‌باشد و مشخصه همه داروهای آرام‌بخش مانند ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و آنتی‌هیستامین‌ها نمی‌باشد. در هر حال مهار گسیختگی رفتارهای از پیش سرکوب شده ممکن است ارتباط بیشتری با

1- Flumazenil
2- Inverse agonist
3- $\beta$-Carbolines

مهار گسیختگی‌های رفتاری ناشی از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور همچون سرخوشی اختلال در قضاوت، و عدم توانایی کنترل رفتار داشته باشد. رفتارهایی که در دوز معمول استفاده جهت کاهش اضطراب نیز امکان ظهور دارند. بنزودیازپین‌ها، همچنین باعث ایجاد اثرات فراموشی پیش‌گستر[1] (عدم توانایی به خاطر آوردن حوادثی که طی دوره اثر دارو اتفاق می‌افتد) می‌شوند.

۲. خواب‌آوری (Hypnosis) ـــ دوز کافی کلیه داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، قادر به القاء خواب می‌باشد. تأثیر این داروها بر مراحل مختلف خواب، به عوامل بسیاری از جمله نوع دارو، دوز و تعداد موارد مصرف بستگی دارد. اثرات عمومی بنزودیازپین‌ها و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قدیمی‌تر بر الگوی خواب طبیعی به صورت زیر می‌باشد: ۱) تأخیر در آغاز خواب کاهش می‌یابد (زمان به خواب‌رفتن)؛ ۲) طول مدت زمان مرحله دوم خواب NREM[2] (حرکات غیرسریع چشم)، افزایش می‌یابد؛ ۳) طول مدت زمان خواب REM کاهش می‌یابد ۴) طول مدت زمان مرحله چهارم خواب NREM با امواج آهسته کاهش می‌یابد. داروهای خواب‌آور جدیدتر، همگی شروع به خواب‌رفتن را تسریع می‌نمایند. زولپیدم مدت زمان خواب REM را کم می‌کند ولی اثر بسیار کمی بر خواب با امواج آهسته دارد. زالپلون تأخیر در آغاز به خواب‌رفتن را کاهش می‌دهد و اثرات کمی بر روی کل زمان خواب، خواب REM و NREM، دارا می‌باشد. اسزوپیکلون، مدت زمان کلی خواب را عمدتاً از طریق افزودن مدت زمان مرحله دوم خواب NREM افزایش می‌دهد و دوره‌های کم آن، اثر ناچیزی بر الگوی خواب دارا می‌باشند. اسزوپیکلون، در دوزهای بالای تجویز شده، خواب REM را کاهش می‌دهد.

شروع سریع خواب و طولانی‌شدن مرحله دوم خواب، از نظر بالینی دارای اثرات مفیدی می‌باشد، هر چند هنوز آثار داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور بر REM و خواب با امواج آهسته به وضوح آشکار نمی‌باشد. قطع دارو در مرحله REM باعث ایجاد اضطراب و تحریک‌پذیری و به دنبال آن بازگشت مراحل REM طولانی شده است. همچنین تظاهرات مشابهی به صورت «عود REM»، پس از قطع ناگهانی درمان با داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قدیمی به ویژه دوزهای بالای داروهایی که مدت اثر و عمل کوتاهی دارند (مانند تریازولام) دیده شده است. شواهد کمی از عود REM هنگام قطع مصرف داروهای خواب‌آور جدیدتر و همچنین زولپیدم، وجود دارد. هر چند در صورت قطع مصرف

## تنوع در کمپلکس‌های کانال‌های کلر گیرنده‌های GABA

کمپلکس ماکرومولکولی کانال کلر ـ گیرنده $GABA_A$، یکی از متنوع‌ترین مکانیسم‌های پاسخ دارویی در بدن می‌باشد. علاوه بر بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و داروهای خواب‌آور جدید (مانند زولپیدم)، بسیاری دیگر از داروهای مؤثر در دستگاه اعصاب مرکزی، قادر به تنظیم عملکرد این گیرنده یونوتروپیک مهم می‌باشند. از جمله این داروها، می‌توان به الکل و بعضی داروهای هوشبر خاص تزریقی (اتومیدات، پروپوفول) و نیز تیوپنتال اشاره نمود. به عنوان مثال، اتومیدات و پروپوفول (رجوع به فصل ۲۵)، به طور انتخابی بر گیرنده‌های $GABA_A$ که دارای زیرواحدهای $\beta 2$ و $\beta 3$ اثر می‌کنند که همان طور که در ادامه بحث می‌شود، به نظر می‌رسد که یکی از مهم‌ترین مکان‌ها با توجه به اثرات خواب‌آور و شل‌کننده عضلانی این داروهای بی‌هوشی باشد. آلفاکسالون[3]، یک استروئید بیهوشی است که به نظر می‌رسد باگیرنده‌های $GABA_A$ برهمکنش نماید. همچنین به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها از اهداف اثرات بعضی از داروهای بیهوشی فرار (به عنوان مثال هالوتان) نیز باشند. اغلب این داروها، اثرات GABA را تقلید یا تسهیل می‌نمایند، هر چند چنین امری هنوز به اثبات نرسیده است که همه این داروها منحصراً از چنین مکانیسمی تبعیت می‌کنند. سایر داروهایی که در کنترل اختلالات تشنجی نقش دارند به گونه‌ای غیرمستقیم طی مهار متابولیسم گابا (مانند ویگاباترین) یا بازجذب آن (مانند تیاگابین)، فعالیت کمپلکس ماکرومولکولی کانال کلر ـ $GABA_A$ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از داروهای محرک دستگاه اعصاب مرکزی که بر کانال‌های کلر اثر می‌نمایند، می‌توان به پیکروتوکسین[4] و بیوکولین[5] اشاره نمود. این داروهای تشنج‌زا، یا مستقیماً کانال را بلوک می‌نمایند (پیکروتوکسین) یا باعث اختلال اتصال گابا به محل اتصال آن بر گیرنده می‌شوند (بیکوکولین).

دوزهای بالای زولپیدم و زالپلون، عود حالات بی‌خوابی دیده شده است. اگر چه مصرف بنزودیازپین‌ها و یا باربیتورات‌ها به عنوان داروهای خواب‌آور، در کاهش احتمالی مدت زمان خواب با

1- Arterograde amnesic effect
2- Nonrapid eye movement
3- Alfaxalone
4- Picrotoxin
5- Bicuculline

امواج آهسته، نقش داشته است ولی این داروها هیچ اختلالی در ترشح هورمون‌های هیپوفیزی و یا آدرنال ایجاد نکرده‌اند. مصرف داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش برای بیش از ۲–۱ هفته، باعث ایجاد تحمل به اثرات این داروها بر الگوی خواب می‌شود.

۳. بیهوشی ــ همان طور که در شکل ۱–۲۲ نشان داده شده است، مصرف دوزهای بالای داروهای آرام‌بخش خواب‌آور باعث سرکوب دستگاه اعصاب مرکزی تا میزان درجه III بیهوشی عمومی می‌گردد (فصل ۲۵ را ببینید). مشخصات فیزیکوشیمیایی یک دارو که تعیین‌کننده سرعت شروع اثر و طول مدت اثر آن می‌باشد، نقش عمده را در پذیرش دارو به عنوان یک داروی کمکی در بیهوشی، ایفا می‌نمایند. در میان باربیتورات‌ها، تیوپنتال[1] و متوهگزیتال[2]، داروهای محلول در چربی هستند که پس از تجویز وریدی، به سرعت وارد بافت مغز می‌شوند و این همان خصیصه‌ای است که آنها را به عنوان یک داروی القاکننده بیهوشی، مطلوب ساخته است. توزیع مجدد سریع دارو در بافت (و نه حذف سریع دارو) دیگر خصیصه‌ای است که باعث ایجاد اثر کوتاه مدت این داروها و به دنبال آن بهبود سریع از حالت بیهوشی می‌شود.

تجویز وریدی بنزودیازپین‌ها ـ شامل دیازپام[3]، لورازپام[4] و میدازولام[5]، اغلب همراه با بعضی از داروهای دیگر برای ایجاد بیهوشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (فصل ۲۵ را ببینید). تجویز دوزهای بالای بنزودیازپین‌ها، به عنوان داروی کمکی جهت بیهوشی باعث سرکوب تنفسی طولانی‌مدت پس از بیهوشی می‌گردد. این امر احتمالاً به علت نیمه‌عمر طولانی و متابولیت‌های فعال این داروها می‌باشد. در صورت نیاز فلومازنیل قادر به بهبود و برگرداندن وضعیت سرکوب تنفسی ناشی از بنزودیازپین‌ها می‌باشد.

۴. اثرات ضدتشنج ــ بسیاری از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، قادر به مهار پیشرفت و گسترش فعالیت‌های الکتریکی شبه صرع در دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشند. اثرات انتخابی بعضی از داروهای این خانواده، باعث می‌شود تا بدون آن که اثرات قابل توجه بر افت دستگاه اعصاب مرکزی داشته باشند، خواص ضدتشنجی خود را اعمال نمایند (هر چند گاهی عملکرد سایکوموتور نیز ممکن است آسیب ببیند). بسیاری بنزودیازپین‌ها از جمله کلونازپام، نیترازپام، لورازپام و دیازپام ـ به میزان کافی از تأثیرات مفید بالینی در کنترل صرع و تشنج برخوردار هستند (فصل ۲۴ را ببینید). از میان باربیتورات‌ها، فنوباربیتال و متاربیتال (Metharbital) (در بدن به فنوباربیتال تبدیل می‌شود)، در درمان صرع‌های ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک، مفید می‌باشند (اگرچه داروهای خط اول درمان نمی‌باشند). زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون فاقد اثرات ضدصرع می‌باشند که این امر احتمالاً به علت اثر اختصاصی‌تر آن‌ها بر ایزوفرم‌های گیرنده $GABA_A$ می‌باشد.

۵. شل‌کردن عضلانی ــ بعضی از داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش، به ویژه اعضای خانواده کاربامات (مانند مپروبامات[6]) و گروه بنزودیازپین‌ها، دارای اثرات مهاری بر رفلکس‌های پلی‌سیناپتیک و انتقال واسطه‌ای می‌باشد و با مقادیر زیاد قادر هستند انتقال در محل اتصال عصبی ـ عضلانی را نیز کاهش دهند. اثر انتخابی این داروها بر شل‌کردن عضلات، به راحتی در حیوانات نشان داده شده است. لذا ادعا می‌شود در شل نمودن عضلات ارادی طی اسپاسم‌های عضلانی دارای اثرات مفیدی باشند (رجوع به فارماکولوژی بالینی). شل‌نمودن عضلانی، مشخصه بارز داروهایی چون زولپیدم، زالپلون و اسزوپلیکون نمی‌باشد.

۶. اثرات بر سیستم تنفسی و عملکرد قلبی ـ ریوی ــ اثر مقادیر خواب‌آور داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور بر روی تنفس افراد، مشابه تغییرات تنفس طی حالت خواب طبیعی می‌باشد. هر چند گاهی دوزهای درمانی نیز باعث سرکوب قابل توجه تنفسی در بیمارانی که از بیماری‌های ریوی رنج می‌برند، می‌شود. اثرات تنفسی وابسته به دوز می‌باشد و سرکوب مرکز تنفس مدولا، علل معمول مرگ ناشی از دوزهای بالای این داروها می‌باشد.

دوزهای تجویز شده جهت اثرات خواب‌آوری، هیچگونه تأثیری بر دستگاه قلبی ـ عروقی افراد سالم بر جای نگذاشته است. هر چند در وضعیت‌هایی چون هیپوولمی، نارسایی قلبی و سایر بیماری‌های اختلال‌دهنده قلبی عروقی، دوزهای معمول داروهای آرام‌بخش خواب‌آور نیز با تأثیر بر مرکز وازوموتور بصل‌النخاع، باعث افت عملکرد قلبی ـ عروقی می‌شوند. دوزهای سمی و بسیار بالای این داروها، انقباض عضلانی قلب و تونوسیته عروقی را با تأثیرات مرکزی و محیطی تغییر داده و باعث افت جریان خون می‌شوند. اثرات تنفسی و قلبی ـ عروقی داروهای خواب‌آور ـ آرام‌بخش، زمانی خود را بیشتر نشان می‌دهد که این داروها به صورت داخل وریدی تجویز گردند.

1- Thiopental
2- Methohexital
3- Diazepam
4- Lorazepam
5- Midazolam
6- Meprobamate

## تحمل و وابستگی فیزیولوژیک و سایکولوژیک

تحمل ـ کاهش پاسخ‌دهی دارو پس از استفاده مکرر ـ یکی از بارزترین صفات داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور می‌باشد. این حالت ضرورت تجویز دوزهای بیش از حد قبلی را جهت ایجاد علائمی چون بهبود ایجاد خواب، ایجاب می‌نماید. نکته مهم دیگر آن است که احتمال ایجاد تحمل متقاطع[1] میان داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آوری که در اینجا بحث گردید و همین طور الکل، وجود دارد (فصل ۲۳ را ببینید). این پدیده حائز اهمیت کلینیکی بسیاری می‌باشد که در ادامه شرح داده خواهد شد. مکانیسم ایجاد تحمل به اثرات داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، به خوبی شناخته نشده است. افزایش سرعت متابولیسم داروها (تحمل متابولیک)، احتمالاً، تا حدی در ایجاد تحمل ناشی از مصرف طولانی مدت باربیتورات‌ها نقش دارد ولی تغییر در پاسخ‌دهی دستگاه اعصاب مرکزی (تحمل فارماکودینامیک) از اهمیت بیشتری در مورد اغلب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، برخوردار است. تحمل در برابر بنزودیازپین‌ها در نمونه‌های حیوانی، ناشی از تنظیم کاهشی[2] گیرنده‌های بنزودیازپینی بوده است. گزارش‌هایی از بروز تحمل در موارد مصرف دوزهای بالای زولپیدم نیز در دست می‌باشد. از سوی دیگر تحمل بسیار ناچیزی طی مصرف زالپلون به مدت ۵ هفته و اسزوپیکلون طی مدت بیش از ۶ ماه مشاهده شده است.

درک برخی خواص خوشایند این داروها همچون، کاهش اضطراب، سرخوشی، مهار گسیختگی و القاء خواب، همگی باعث سؤاستفاده از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور می‌شود (برای بحث بیشتر در جزئیات فصل ۳۲ را ببینید). به همین علت در ایالات متحده آمریکا اغلب این داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، جهت اهداف تجویزی، در گروه‌های III و IV طبقه‌بندی شده‌اند. عواقب سؤمصرف در قالب دو جنبه روانی و فیزیولوژیک قابل بحث می‌باشد. جنبه روانی در ابتدا می‌تواند به شکل الگوهای رفتاری ساده نوروتیک باشد به طوری که تمایز آن از رفتارهای حاصل از اعتیاد به قهوه و سیگار دشوار می‌باشد. زمانی که مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، به صورت بی‌اختیار و اجباری در آید، عوارض شدیدی همچون وابستگی و تحمل به وجود می‌آیند.

وابستگی فیزیولوژیک به وضعیت تغییر یافته‌ای اطلاق می‌شود که جهت اجتناب از سندرم‌های ترک و محرومیت دارو، نیاز به دریافت مداوم دارو وجود داشته باشد. این سندرم در موارد داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور به صورت علائمی چون افزایش اضطراب، بی‌خوابی، برانگیختگی دستگاه اعصاب مرکزی، ظهور یافته و حتی ممکن است به تشنج منجر شود. مصرف طولانی مدت اغلب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور از جمله بنزودیازپین‌ها قادر به ایجاد وابستگی به آن داروها، می‌باشد هر چند شدت علائم محرومیت، بسته به نوع دارو و میزان دوزی که بلافاصله قبل از قطع دارو دریافت می‌شده است، متفاوت است. هر قدر دوز داروی آرام‌بخش ـ خواب‌آور که قبل از قطع ناگهانی مصرف می‌شده است، بالاتر باشد، علائم ناشی از سندرم محرومیت از دارو، شدیدتر خواهد بود. هم چنین تفاوت در شدت علائم ناشی از قطع مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور به نیمه عمر داروی مورد نظر نیز بستگی دارد به طوری که نیمه عمر بالای بعضی از داروها به علت حذف آهسته آنها، باعث بروز علائم فیزیکی خفیف و تدریجی می‌گردد. این در صورتی است که مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور با نیمه عمر بسیار کوتاه، حتی ممکن است باعث بروز علائم محرومیت، در فواصل بین مصرف دوزهای دارو گردد. به طور مثال اعتقاد بر آن است که مصرف تریازولام به عنوان قرص خواب‌آور شبانه، باعث ایجاد اضطراب در هنگام روز می‌گردد. قطع ناگهانی داروهایی چون زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون هم ممکن است باعث ایجاد علائم محرومیت گردد، هر چند اغلب این علائم بسیار خفیف‌تر از علائمی است که در صورت قطع مصرف بنزودیازپین‌ها دیده می‌شود.

## آنتاگونیست‌های بنزودیازپین: فلومازنیل

فلومازنیل یکی از چندین مشتق ۱ و ۴ ـ بنزودیازپین، می‌باشد که به عنوان یک آنتاگونیست رقابتی عمل کرده و تمایل زیادی به مکان اتصال بنزودیازپین‌ها بر گیرنده $GABA_A$ دارد. این دارو، بسیاری از اثرات بنزودیازپین‌ها، زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون را مهار می‌کند ولی قادر به بلوک اثرات سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور همچون اتانول، اوپیوئیدها و داروهای بیهوش‌دهنده عمومی بر دستگاه اعصاب مرکزی نمی‌باشد. به کارگیری فلومازنیل جهت خنثی‌کردن اثرات سرکوب‌کننده دوزهای بالای بنزودیازپین‌ها بر دستگاه اعصاب مرکزی و تسریع روند بهبودی پس از کاربردهای بیهوشی‌دهنده و تشخیصی این داورها، مورد تأیید قرار گرفته است. اگر چه، این دارو قادر به خنثی نمودن اثرات آرام‌بخشی بنزودیازپین‌ها می‌باشد ولی تأثیر آنتاگونیستی آن بر سرکوب تنفسی ناشی از بنزودیازپین‌ها، کمتر قابل پیش‌بینی می‌باشد. تجویز وریدی فلومانزیل، به سرعت

1- Cross-tolerance
2- Down-regulation

### آنتاگونیست‌های گیرنده orx: داروهای تقویت‌کننده خواب

اورکسین A و B پپتیدهایی هستند که در نورون‌های هیپوتالاموس هستند که در کنترل بیداری دخالت دارند سطح آنان در طول روز افزایش یافته و شب‌ها کاهش می‌یابد. کاهش گیرنده‌های اورکسین سبب بروز بیماری نارکولپسی می‌شود، اختلالی که با خواب عمیق در طول روز و کاتالپسی مشخص می‌شود، مطالعات حیوانی نشان داد که آنتاگونیست‌های گیرنده اورکسین اثرات تقویت‌کنندگی خواب دارند این پدیده رده جدیدی از داروهای خواب‌آور، آنتاگونیست اورکسین، را معرفی می‌کند که شامل **آلمورکسنت**[1] و **سوورکسانت**[2] است داروی آخر توسط FDA به تأیید رسیده است.

اثربخشی خود را نشان می‌دهد ولی به علت متابولیسم کبدی بالا، نیمه عمر آن کوتاه می‌باشد (۱/۳-۰/۷ ساعت). از آن جایی که اغلب بنزودیازپین‌ها، نیمه عمری بیشتر از این زمان دارند، در صورت عدم تجویز دوزهای مکرر فلومازنیل، حالت آرام‌بخش مجدداً باز می‌گردد و نیازمند تکرار تجویز آنتاگونیست‌هاست.

از عوارض جانبی فلومازنیل می‌توان به تحریک‌پذیری، گیجی، سرگیجه و تهوع اشاره نمود. فلومازنیل می‌تواند در بیمارانی که دچار وابستگی به بنزودیازپین‌ها شده‌اند، به سرعت یک سندرم محرومیت بسیار شدید ایجاد نماید. بیمارانی که بنزودیازپین‌ها را به همراه ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای مصرف کرده‌اند، ممکن است به دنبال تجویز فلومازنیل دچار تشنج و آریتمی‌های قلبی شوند.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور

## درمان حالات اضطرابی

پاسخ‌های روانی، رفتاری و فیزیولوژیکی که مشخصه اضطراب می‌باشند، ممکن است اشکال خاصی به خود بگیرند. به طور مشخص آگاهی روانی از اضطراب با حالاتی چون افزایش گوش به زنگی[3]، تنش حرکتی[4] و بیش‌فعالی اتونوم[5] همراه می‌باشد. اضطراب، گاهی ثانویه به بیماری‌های ارگانیک، انفارکتوس‌های حاد قلبی، آنژین‌های قلبی، زخم‌های گوارشی و ... ایجاد می‌شود که هریک نیازمند درمان‌های خاص خود نیز می‌باشند. نوع دیگری از وضعیت‌های اضطرابی ثانویه (اضطراب موقعیتی) وضعیت‌هایی است که در بعضی رویدادهای نادر و یا معدود زندگی، همچون ترس از اعمال طبی و دندان‌پزشکی، بیماری یکی از اعضای خانواده و یا سایر حوادث پراسترس، به وقوع می‌پیوندد. هر چند اضطراب‌های وضعیتی معمولاً به خودی خود محدودشونده هستند ولی مصرف کوتاه مدت داروهای آرام‌بخش در درمان این وضعیت‌ها و همچنین اضطراب‌های ثانویه به بعضی بیماری‌های خاص، مفید می‌باشند. به طور مشابه مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور قبل از جراحی یا بعضی از اقدامات ناخوشایند پزشکی، منطقی و مفید می‌باشد (جدول ۲-۲۲).

اضطراب بیش از حد و بدون دلیل در رابطه با شرایط زندگی (اختلال اضطرابی منتشر، GAD)، اختلالات پانیک و اگروفوبیا (گذر هراسی) نیز به درمان‌های دارویی و همچنین گاهی همراه با روان‌درمانی پاسخ می‌دهند. بنزودیازپین‌ها در درمان وضعیت‌های اضطرابی حاد و کنترل حملات پانیک مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگر چه که آنها نسبت به گذشته در درمان طولانی مدت اختلال اضطرابی ژنرالیزه (GAD) و اختلالات پانیک نیز کاربرد بسیار کمتری دارند (اگرچه این استفاده چندان مرسوم نیست). علائم اضطرابی ممکن است با بسیاری از داروهای بنزودیازپینی بهبود یابند و اغلب به سادگی نمی‌توان دارویی را بر دارویی دیگر ترجیح داد هر چند به نظر می‌رسد، آلپرازولام[6] در درمان

**جدول ۲-۲۲ کاربردهای بالینی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور**

| |
|---|
| جهت تسکین اضطراب |
| جهت بی‌خوابی |
| جهت آرام‌بخشی و ایجاد فراموشی قبل و هنگام اعمال پزشکی و جراحی |
| جهت درمان تشنج و حملات صرع |
| به عنوان ترکیبی در ایجاد بیهوشی متوازن (تجویز وریدی) |
| جهت کنترل علائم ناشی از سندرم ترک اتانول و سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور |
| جهت شل‌نمودن عضلات در بعضی اختلالات خاص نوروماسکولار |
| به عنوان ابزاری کمکی در تشخیص یا درمان اختلالات روان‌پزشکی |

1- almorexant
2- suvorexant
3- Vigilance
4- Motor tension
5- Autonomic hyperactivity
6- Alprazolam

اختلالات پانیک و ترس از فضای باز[1] مفید باشد و نسبت به سایر بنزودیازپین در چنین وضعیت‌هایی انتخابی‌تر عمل کند. انتخاب بنزودیازپین‌ها به عنوان داروی ضداضطراب، برپایه چند اصل فارماکولوژیک استوار بوده است: (۱) شروع اثر سریع (۲) اندکس درمانی نسبتاً بالا (داروی B در شکل ۱-۲۲ را ببینید) و همچنین در تأثیر فلومازنیل در درمان دوزهای بیش از حد دارو (۳) خطر کم تداخلات دارویی براساس القاء آنزیمی کبد و (۴) تأثیرات بسیار کم بر فعالیت قلبی ـ عروقی و اتونوم.

از معایب بنزودیازپین‌ها، می‌توان به خطر وابستگی، افت عملکرد دستگاه اعصاب مرکزی و تأثیرات فراموشی‌آور آنها اشاره نمود. به علاوه این که، تجویز همزمان این داروها با سایر داروهای آرام‌بخش از جمله الکل باعث اثرات تجمعی سرکوب دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود. به همین دلیل باید به افراد این مساله را تذکر داد که از انجام اعمالی که نیازمند دقت ذهنی بالا و هماهنگی حرکتی دارد، پرهیز نمایند. امروزه، بعضی از داروهای ضدافسردگی جدید از جمله مهارکننده‌های اختصاصی بازجذب سروتونین (SSRIها) و مهارکننده‌های بازجذب سروتونین ـ نوراپی‌نفرین (SNRIها)، در درمان اختلالات اضطرابی ژنرالیزه توسط بسیاری از آگاهان به عنوان اولین داروی انتخابی، توصیه می‌گردد (فصل ۳۰ را ببینید). هر چند این داروها شروع اثر آهسته‌ای داشته و در نتیجه در درمان وضعیت‌های اضطرابی حاد، تأثیر بسیار کمی دارند.

جهت اجتناب از عوارض جانبی، داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور باید با احتیاط کامل مورد مصرف قرار بگیرند. دوزداروی تجویزی نباید باعث اختلال تفکر و اعمال حرکتی طی ساعات بیداری گردد. اغلب بیماران ممکن است مصرف یک دوز دارو قبل از خواب و یک دوز کمتر دارو روزانه را بهتر تحمل نمایند. نسخه باید برای مدت کوتاهی نوشته شود زیرا کمتر دلیل قانع‌کننده‌ای جهت درمان طولانی مدت وجود دارد (منظور از درمان طولانی مدت ۲ ماه یا بیشتر از آن می‌باشد). پزشک باید سعی کند تا از طریق پاسخ‌های ذهنی بیمار، به میزان تأثیر دارو پی ببرد. از مصرف ترکیبی داروهای ضداضطراب باید اجتناب نمود و باید به بیماران نسبت به مصرف همزمان الکل یا سایر داروهای بدون نسخه دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک یا آنتی‌هیستامین، هشدار داده شود (فصل ۶۳ را ببینید).

## درمان اختلالات خواب

اختلالات خواب، پدیده‌ای شایع می‌باشد که اغلب از درمان ناکافی بعضی وضعیت‌های زمینه‌ای طبی یا اختلالات روان‌پزشکی ناشی می‌شوند. بی‌خوابی اولیه معمولاً نادر است. از جمله درمان‌های غیردارویی مفید جهت مشکلات خواب می‌توان به یک رژیم غذایی مناسب، تمرینات بدنی، اجتناب از مصرف محرک‌ها قبل از استراحت، تهیه مکانی مطلوب و راحت برای خوابیدن و رعایت برنامه زمانی معین جهت خوابیدن، اشاره کرد. با این وجود، برخی از افراد نیازمند تجویز داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور طی دوره محدودی می‌باشند. نکته حائز اهمیت در این جا آن است که قطع ناگهانی بسیاری از داروهای این گروه باعث بازگشت دوباره بی‌خوابی می‌شود.

بنزودیازپین‌ها در مقایسه با باربیتورات‌ها کمتر باعث کاهش وابسته به دوز هر دو مرحله خواب REM و خواب با امواج آهسته می‌شوند. احتمال تغییر الگوی خواب با مصرف داروهای خواب‌آور جدیدتر همچون زولپیدم، زالپلون و اسزوپیکلون، بسیار کمتر است. از آنجایی که دانسته‌ها در رابطه با اثرات بالینی این داروها بسیار کم است، هرگونه اظهار نظری درباره مطلوب‌بودن دارویی خاص برپایه اثرات آن بر الگوی خواب، بیشتر از آن که فوائد عملی داشته باشد، ذهنی و تئوریک به نظر می‌رسد. بنابراین وضع معیارهای بالینی مفید در ارزیابی تخفیف و تسکین یک مشکلات خواب معین، بسیار سودمندتر خواهد بود. یک داروی انتخابی باید موجب شروع سریع خواب و کاهش زمان انتظار برای به خواب رفتن و مدت کافی خواب گردد و کمترین علائم "hangover" همچون خواب‌آلودگی، عدم نشاط، دیسفوری، افت ذهنی و حرکتی را طی روز بعد برای بیمار ایجاد نماید. داروهای قدیمی‌تری همچون کلرال هیدرات[2]، سکوباربیتال[3] و پنتوباربیتال گاهی مورد مصرف قرار می‌گیرند. حال آن که در مجموع مصرف زولپیدم، زالپلون، اسزوپیکلون و بنزودیازپین‌ها ترجیح داده می‌شود. آرام‌بخشی روزهنگام با مصرف بنزودیازپین‌هایی که سرعت حذف آهسته‌ای دارند (مانند لورازپام) و داروهایی که متابولیت‌های فعال تولید می‌کنند (مانند فلورازپام[4] و کوازپام[5]) شایع‌تر می‌باشد. مصرف منظم و شب هنگام بنزودیازپین‌ها باعث ایجاد تحمل دارویی و به دنبال آن نیاز به افزایش دوز جهت ایجاد اثرات مطلوب می‌شود. درجاتی از فراموشی پیش‌گستر با مصرف بنزودیازپین‌ها به عنوان داروی خواب‌آور، دیده می‌شود.

تأثیرات اسزوپیکلون، زالپلون و زولپیدم در کنترل اختلالات خواب، مشابه بنزودیازپین‌های خواب‌آور می‌باشد. از مشخصه‌های بالینی مطلوب زولپیدم و داروهای خواب‌آور نسل

1- Agoraphobia
2- Chloral hydrate
3- Secobarbital
4- Flurazepam
5- Quazepam

جدول ۳-۲۲ دوزهای توصیه شده شایع‌ترین داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور مورد استفاده

| آرام‌بخش | | خواب‌آور | |
|---|---|---|---|
| دارو | مقدار مصرف | دارو | مقدار مصرف |
| آلپرازولام | ۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم، ۳-۲ بار روزانه | کلرال هیدرات | ۱۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم |
| بوسپیرون | ۱۰-۵ میلی‌گرم، ۳-۲ بار روزانه | استازولام | ۲-۰/۵ میلی‌گرم |
| کلردیازپوکساید | ۲۰-۱۰ میلی‌گرم، ۳-۲ بار روزانه | اسزوپیکلون | ۳-۱ میلی‌گرم |
| کلرازپات | ۷/۵-۵ میلی‌گرم، دو بار روزانه | لورازپام | ۴-۲ میلی‌گرم |
| دیازپام | ۵ میلی‌گرم، دو بار روزانه | کوازپام | ۱۵-۷/۵ میلی‌گرم |
| هالازپام | ۴۰-۲۰ میلی‌گرم، ۴-۳ بار روزانه | تمازپام | ۳۰-۷/۵ میلی‌گرم |
| لورازپام | ۲-۱ میلی‌گرم، ۱ یا ۲ بار روزانه | سکوباربیتال | ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم |
| اکسازپام | ۳۰-۱۵ میلی‌گرم، ۴-۳ بار روزانه | تریازولام | ۰/۵-۰/۱۲۵ میلی‌گرم |
| فنوباربیتال | ۳۰-۱۵ میلی‌گرم، ۳-۲ بار روزانه | زالپلون | ۲۰-۵ میلی‌گرم |
| | | زولپیدم | ۱۰-۲/۵ میلی‌گرم |

جدید، شروع اثر سریع، افت ناچیز عملکرد روانی ـ حرکتی در روز پس از مصرف و اثرات بسیار کم فراموشی‌آور این داروها می‌باشد. زولپیدم یکی از شایع‌ترین داروهای خواب‌آوری است که در ایالات متحده توصیه می‌گردد. همچنین با در دسترس‌بودن فرم بی‌فازیک آن، سطح مناسبی از دارو جهت پایدارماندن وضعیت خواب، فراهم شده است. زالپلون، سریع‌الاثر است و به نظر می‌رسد به علت نیمه عمر کوتاهش، مصرف آن در افرادی که پس از مدت کمی از خواب بیدار می‌شوند، مفید باشد. دوزهای توصیه شده زالپلون و اسزوپیکلون (با وجود نیمه عمر نسبتاً طولانی‌تر)، نسبت به زولپیدم و بنزودیازپین کمتر عوارضی چون فراموشی و خستگی روز بعد را، به وجود آورند. داروهایی که به طور عمده جهت آرام‌بخشی و خواب‌آوری مورد مصرف قرار می‌گیرند همراه با دوزهای توصیه شده، در جدول ۳-۲۲ گردآوری شده‌اند. توجه: به خاطر داشته باشید، شکست درمان که به بازگشت وضعیت بی‌خوابی، ۷ تا ۱۰ روز پس از درمان اطلاق می‌شود، ممکن است مؤید حضور یک اختلال روان‌پزشکی اولیه یا بیماری طبی باشد که باید مورد ارزیابی قرار گیرد. استفاده طولانی مدت از داروهای خواب‌آوری کاری خطرناک و غیرمنطقی می‌باشد.

## سایر کاربردهای بالینی

در جدول ۲-۲۲، بسیاری از دیگر کاربردهای بالینی گروه داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور آورده شده است. داروهایی که در کنترل اختلالات صرع و همچنین به عنوان داروهای داخل وریدی بیهوشی‌دهنده کاربرد دارند، در فصول ۲۴ و ۲۵ مورد بحث قرار می‌گیرند.

مصرف خوراکی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور کوتاه اثر جهت ایجاد آرامش و اثرات فراموشی احتمالی طی پروسه‌های طبی و جراحی همچون اندوسکوپی، برونکوسکوپی و همچنین دارودرمانی پیش از بیهوشی، رایج می‌باشد.

تجویز داروهای طولانی اثر همچون کلرودیازپوکساید، دیازپام و تا حد کمتری فنوباربیتال به صورت دوزهای تدریجاً کاهش یابنده طی مرحله قطع وابستگی فیزیکی به اتانول یا بعضی دیگر از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، صورت می‌پذیرد. لورازپام تزریقی جهت سرکوب علائم ناشی از دلیریوم ترمنس[1] کاربرد دارد.

مپروبامات و بنزودیازپین‌ها، به گستردگی به عنوان شل‌کننده‌های عضلانی مرکزی به کار گرفته شده‌اند هر چند دلیلی برای اثربخشی عمومی آنها، بدون ایجاد آرامش وجود ندارد. یک استثناء احتمالی دیازپام است که اثرات مفید شل‌کننده عضلانی با منشا مرکزی در موارد سفتی عضلانی از خود نشان می‌دهد (فصل ۲۷ را ببینید).

کاربردهای بنزودیازپین‌ها در روان‌پزشکی، گذشته از درمان حالات اضطرابی، شامل موارد زیر می‌باشد: کنترل اولیه مانیا، کنترل وضعیت‌های بیش برانگیختگی ناشی از داروها (مانند مسمومیت با فن‌سیکلیدین[2]). داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور و در موارد نادری به عنوان ابزار تشخیصی در بیماری‌های اعصاب و روان‌پزشکی نیز به کار گرفته می‌شوند.

1- Dilirium tremense

2- Phencyclidine

## سم‌شناسی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور

### اثرات سمی مستقیم

بسیاری از عوارض جانبی و شایع این داروها، ناشی از تضعیف وابسته به دوز دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد. دوزهای نسبتاً کم باعث بروز خواب‌آلودگی، اختلال قضاوت و کاهش مهارت‌های حرکتی، و گاهی اثرات واضح بر توانایی رانندگی، اعمال شغلی و ارتباطات شخصیتی، می‌گردد. به دنبال مصرف این داروها، گزارش‌هایی از عدم وجود حافظه حین عملکردهایی چون رانندگی خواب‌آلوده و یا سایر رفتارهای خواب‌آلود وجود دارد که باعث شده است FDA در این زمینه در سال ۲۰۰۷ هشدارهایی را صادر نماید. بنزودیازپین‌ها، ممکن است به طور قابل توجهی باعث فراموشی پس‌گسر[1] گردند؛ این داروها به طرز معناداری، توانایی یادگیری اطلاعات جدید به خصوص اطلاعاتی که نیازمند فرآیندهای شناختی با تمرکز می‌باشند را مختل می‌نمایند. این در حالی است که یادآوری و باز شناسایی اطلاعات از پیش آموخته شده، دست نخورده باقی می‌ماند. از این گونه اثرات در اعمال ناراحت‌کننده مثل اندوسکوپی استفاده می‌شود چرا که مقدار مناسب این داروها به بیمار توانایی همکاری با پزشک را طی انجام پروسه می‌دهد و متعاقب آن فراموشی روی می‌دهد. استفاده محرمانه از بنزودیازپین‌ها با سودبردن از اثرات فراموش‌دهنده این دارو، جهت تجاوزات جنسی (تجاوز به عنف)[2]، صورت می‌گیرد. اثرات خمارکننده به دنبال مصرف داروهای خواب‌آور با نیمه عمر حذف طولانی، شایع می‌باشد. به همین دلیل از آنجایی که سالمندان به این آثار حساس‌تر می‌باشد، دوز مصرفی در آنها حدوداً نصف دوز معمول بالغین جوان می‌باشد. این دوز علاوه بر آن که بی‌خطرتر خواهد بود دارای تأثیر حدوداً یکسانی نیز در این افراد می‌باشد. مصرف بیش از حد داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، شایع‌ترین علت قابل برگشت حالات هذیانی در افراد مسن می‌باشد. عوارض در دوزهای بالاتر به صورت خواب‌آلودگی و خستگی شدید و یا علائمی شبیه مسمومیت با اتانول بروز می‌یابند. پزشک باید از تنوع عوارض جانبی وابسته به دوز داروها در افراد مختلف اطلاع داشته باشد. سالمندان، بیماران مبتلا به اختلالات قلبی ـ عروقی، تنفسی و نارسایی کبدی، نسبت به آثار آرام‌بخش ـ خواب‌آوری این داروها حساس‌تر می‌باشند. داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور باعث تشدید مشکلات تنفسی در بیماران مبتلا به بیماری‌های مزمن ریوی و همچنین بیماران مبتلا به آپنه خواب علامتدار، می‌گردند.

داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور از شایع‌ترین داروهای مورد استفاده در مسمومیت‌های عامدانه می‌باشند. از جمله علل این امر می‌توان به تجویز شایع این داروها و در نتیجه در دسترس‌بودن فراوان این داروها اشاره کرد. بنزودیازپین‌ها از این نظر داروهای بی‌خطرتری می‌باشند چرا که منحنی دوز ـ پاسخ آنها شیب کمی دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده در تعیین میزان بروز مرگ و میر ناشی از دارو، نیز از احتمال فوق حمایت می‌کنند به طوری که در یک مطالعه نشان داده شد که به ازای هر یک میلیون قرص دیازپام، ۰/۳ مرگ اتفاق می‌افتد ولی به ازای هر یک میلیون کپسول سکوباربیتال ۱۱/۶ مرگ به وقوع می‌پیوندد. مصرف بیش از حد آلپرازولام نسبت به سایر بنزودیازپین‌ها، خطرناک‌تر می‌باشد. مطمئناً عوامل دیگری به خصوص حضور سایر تضعیف‌کننده‌های دستگاه مرکزی همچون الکل نیز قادر به تأثیرگذاری بر اطلاعات فوق می‌باشند. در حقیقت اکثر موارد مسمومیت‌های شدید، ناشی از مصرف چند دارو می‌باشد. در چنین مواردی، بی‌خطربودن بنزودیازپین‌ها تأثیر چندانی در پیش‌آگهی نخواهد داشت.

مقادیر کشنده هر کدام از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، برحسب فرد و شرایط موجود، متغیر می‌باشد (فصل ۵۸ را ببینید). اگر نوع ماده خورده شده به زودی تشخیص داده شود و اقدامات نگهدارنده اعمال شود، حتی مسمومیت با مقادیر زیاد این داروها نیز به ندرت باعث مرگ می‌شود. از سوی دیگر دوز کشنده اغلب داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور ـ به استثنای بنزودیازپین‌ها و احتمالاً داروهای خواب‌آور جدید که مکانیسم مشابهی دارند، تقریباً تنها ۱۰ برابر دوز تجویزی معمول آنها می‌باشد و البته این در حالی است که تشخیص مسمومیت نیز با تأخیر انجام شود. در موارد مسمومیت شدید، علاوه بر تضعیف تنفسی به دلیل اثرات مرکزی دارو، آسپیراسیون محتویات معده (به خصوص در صورت مصرف همزمان الکل) نیز می‌تواند باعث پیچیده‌شدن مسائل در بیمار غیرهوشیار گردد. تضعیف قلبی ـ عروقی نیز از دیگر مسائلی است که روند احیا این بیماران را دشوارتر می‌سازد. درمان در این بیماران شامل برقراری راه هوایی مطمئن، تهویه مکانیکی در صورت نیاز، حفظ حجم پلاسما، برون‌ده کلیوی و عملکرد قلبی می‌باشد. استفاده از داروهای اینوتروپیک مثبت همچون دوپامین نیز در مواردی باعث حفظ جریان خون کلیه می‌گردد. جهت تسریع حذف بعضی از این داروها، نیاز به انجام همودیالیز یا همورفیوژن وجود دارد (جدول ۳–۵۸ را ببینید).

فلومازنیل قادر به خنثی نمودن اثرات آرام‌بخش بنزودیازپین‌ها و انواع جدیدتر اسزوپیکلون، زالپلون و زولپیدم

---
1- Anterograde amnesia 2- Date rape

می‌باشد هر چند کارآزمایی‌های معدودی در موارد مصرف بیش از حد این داروهای خواب‌آور جدید، انجام شده است. اگر چه طول اثر فلومازنیل کوتاه است ولی اثرات آنتاگونیستی آن بر تضعیف تنفسی قابل پیش‌بینی نمی‌باشد و خطر ایجاد سندرم محرومیت در بیمارانی که طولانی مدت از بنزودیازپین‌ها استفاده می‌نموده‌اند، وجود دارد (ادامه را ببینید). نهایتاً این که در مورد کاربرد فلومازنیل در موارد مصرف بیش از حد بنزودیازپین‌ها، بیمار باید تحت نظارت دقیق و اقدامات حمایتی تنفسی قرار داشته باشد. مصرف گسترده تریازولام باعث دریافت گزارشاتی مبنی بر عوارض شدید دستگاه اعصاب مرکزی در این بیماران همچون مهار گسیختگی رفتاری، هذیان و خشونت‌ورزی شده است. از آنجایی که مهار گسیختگی رفتاری، در استفاده از هر داروی آرام‌بخش ـ خواب‌آوری، دیده می‌شود به نظر نمی‌رسد تریازولام نسبت به سایر داروها، نقش بیشتری در بروز این عوارض داشته باشد. عکس‌العمل‌های مهار گسیخته طی درمان با بنزودیازپین‌ها، به طور واضح ارتباط زیادی را با مصرف دوزهای بالای این داروها و همچنین خصوصیات شخصیتی افراد نشان می‌دهد.

سایر عوارض جانبی داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور که از تأثیر این داروها بر دستگاه اعصاب مرکزی ناشی نمی‌شود، شیوع چندانی ندارد. واکنش‌های افزایش حساسیت شامل راش‌های پوستی در مواردی نادر و تقریباً به طور یکسان در مورد همه اعضای این خانواده قابل وقوع می‌باشد. گزارشاتی که از برو تراتوژنیسیتی و به دنبال آن ناهنجاری‌های جنینی به دنبال مصرف بعضی از بنزودیازپین‌های خاص گزارش شده است، باعث شده است. FDA بعضی از بنزودیازپین‌ها را در گروه D یا X جهت مصرف حین حاملگی قرار دهد. اغلب باربیتورات‌ها در دسته‌بندی D جهت وضعیت حاملگی قرار دارند. اسزوپیکلین، راملتئون، زالپلون، و زولپیدم در دسته C و بوسپیرون از جهت تجویز در حاملگی در دسته B می‌باشد. از آنجایی که باربیتورات‌ها سنتز پورین را افزایش می‌دهند، مصرف آنها در بیماران با سابقه پورفیریای حاد متناوب، پورفیریای واریگات[1]، کوپورفیریای ارثی، یا پورفیریای علامتدار، کنترااندیکاسیون مطلق[2] دارد.

## تغییر در پاسخ به دارو

بسته به میزان دوز و مدت مصرف دارو، ایجاد تحمل، نسبت به اکثر اثرات فارماکولوژیک داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، متفاوت می‌باشد. هر چند نمی‌توان انتظار داشت که میزان این تحمل نسبت به همه اثرات فارماکولوژیک به یک میزان باشد. شواهد دال بر آن است که دوز کشنده این داروها در افرادی که به طور طولانی مدت از این داروها استفاده می‌نمایند، تفاوت چندانی با سایر افراد ندارد. تحمل متقاطع بین انواع مختلف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور از جمله اتانول، ممکن است باعث بروز پاسخ‌های درمانی غیرقابل انتظار در هنگام مصرف دوزهای معمول این داروها در بیمارانی شود که اخیراً سابقه مصرف این داروها را داشته‌اند. در این میان گزارشاتی اندکی در رابطه با ایجاد تحمل متقاطع حین مصرف داروهایی چون اسزوپیکلون، زولپیدم و زالپلون به مدت کمتر از ۴ هفته، وجود دارد.

مصرف طولانی مدت داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، به ویژه در صورت افزایش دوز این داروها موجب بروز وابستگی می‌شود. این وابستگی‌ها حتی ممکن است با وابستگی به سایر گروه‌های دارویی از جمله **اوپیوئیدها**، قابل مقایسه نباشد. تظاهرات سندرم محرومیت از این داروها می‌تواند بسیار شدید و حتی تهدیدکننده حیات باشد. این علائم، در طیفی از بی‌قراری، اضطراب، ضعف و کاهش فشارخون ارتوستاتیک تا رفلکس‌های شدید هیپراکتیو و تشنج‌های ژنرالیزه متغیر می‌باشد. این علائم معمولاً پس از قطع مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور کوتاه اثر، شدیدتر می‌باشند. به نظر می‌رسد اسزوپیکلون، زولپیدم و زالپلون، استثناهایی در این مورد باشند چرا که علائم ناشی از قطع ناگهانی مصرف آنها، بسیار خفیف است. علائم این سندرم در مورد داروهایی با نیمه عمر طولانی، ملایم‌تر است. این اثر احتمالاً به علت حذف آهسته آنها می‌باشد که باعث حالتی شبیه قطع تدریجی این داروها[3] می‌گردد. وابستگی متقاطع حالتی است که مصرف یک دارو باعث تخفیف عوارض ناشی قطع ناگهانی یک داروی دیگر می‌شود و این حالت به ویژه میان داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، اتفاق می‌افتد. پدیده فوق، اساس رژیم‌های درمانی در کنترل وضعیت‌های محرومیت از دارو می‌باشد. داروهای طولانی اثری چون کلرودیازپوکساید، دیازپام و فنوباربیتال جهت تسکین علائم محرومیت از سایر داروهای کوتاه‌اثرتر از جمله اتانول، مفید می‌باشند.

## تداخلات دارویی

از شایع‌ترین تداخلات داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، می‌توان به تداخل این داروها با سایر تضعیف‌کننده‌های دستگاه اعصاب مرکزی اشاره نمود که باعث بروز اثرات تجمعی این داروها می‌گردد. از برخی از فواید درمانی این تداخلات در هنگام استفاده

1- Variegate porphyria
2- Absolutely contraindicated
3- Taper

این داروها به عنوان داروهای کمکی در بیهوشی، استفاده می‌شود. عدم پیش‌بینی چنین تداخلاتی ممکن است باعث بروز عواقب شدید و تضعیف بیش از حد ناشی از استفاده همزمان چندین دارو گردد. تشدید اثرات این داروها در صورت مصرف همزمان نوشیدنی‌های الکلی، ضددردهای اوپیوئیدی، داروهای ضدتشنج و فنوتیازین‌ها به وضوح قابل پیش‌بینی می‌باشد، حال آن که مصرف همزمان این داروها با انواع ضدهیستامین‌ها، داروهای ضد فشارخون و داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای، اثرات قابل پیش‌بینی کمتری ایجاد می‌نماید.

تداخلات مؤثر در ایجاد تغییرات در سیستم آنزیمی کبدی متابولیزه‌کننده داروها، قبلاً مورد بحث قرار گرفته است (فصول ۴ و ۶۶ را ببینید).

## مطالعه مورد

همان‌طور که در این فصل توضیح داده شده است فاکتورهای نانوفارماکولوژیک در مسئله خواب بسیار با اهمیت است. رژیم صحیح (و اجتناب از خوردن غذای سبک پیش از شام)، ورزش، و تنظیم دقیق زمان خواب و مکان خواب در ایجاد خواب کامل مفید خواهند بود. از مصرف مواد غذایی پرکالری، محرک‌ها و مصرف رژیم‌هایی که پرانرژی شناخته می‌شود نیز بایستی اجتناب شود (به ویژه در نیمه دوم روز)، در صورتی که مشکل اختلال خواب همچنان وجود داشت داروهای جدید خواب‌آور (نظیر اسزوپیکلون، زالپلون، زولپیدم) می‌تواند برای مدت کوتاهی مصرف شود.

## PRePaRations aVailaBle

| Generic name | available as |
|---|---|
| **BenZoDiaZePines** | |
| Alprazolam | Generic, Xanax |
| Chlordiazepoxide | Generic, Librium |
| Clonazepam | Generic, Tranxene |
| Clorazepate | Generic, Klonopin |
| Diazepam | Generic, Valium |
| Estazolam | Generic, ProSom |
| Flurazepam | Generic, Dalmane |
| Lorazepam | Generic, Ativan |
| Midazolam | Generic, Versed |
| Oxazepam | Generic, Serax |
| Quazepam | Generic, Doral |
| Temazepam | Generic, Restoril |
| Triazolam | Generic, Halcion |
| **BenZoDiaZePine antaGonist** | |
| Flumazenil | Generic, Romazicon |

| Generic name | available as |
|---|---|
| **BaRBitURates** | |
| Amobarbital | Amytal |
| Mephobarbital | Mebaral (withdrawn) |
| Pentobarbital | Generic, Nembutal Sodium |
| Phenobarbital | Generic, Luminal Sodium |
| Secobarbital | Generic, Seconal |
| **misCellaneoUs DRUGs** | |
| Buspirone | Generic, BuSpar |
| Chloral hydrate | Generic, Aquachloral Supprettes |
| Eszopiclone | Lunesta |
| Hydroxyzine | Generic, Atarax, Vistaril |
| Meprobamate | Generic, Equanil, Miltown |
| Paraldehyde | Generic |
| Ramelteon | Rozerem |
| Zaleplon | Sonata |
| Zolpidem | Generic, Ambien, Ambien-CR |

خلاصه: داروهای آرامش‌بخش ـ خواب‌آور

| زیرگروه‌ها و مثال‌ها | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **بنزودیازپین‌ها** | | | | |
| • آلپرازولام<br>• کلرودیازپوکساید<br>• کلرازپات<br>• کلونازپام<br>• دیازپام<br>• استازولام<br>• فلورازپام<br>• لورازپام<br>• میدازولام<br>• اکسازپام<br>• کوازپام<br>• تمازپام<br>• تریازولام | اتصال به زیرواحدهای خاص گیرنده $GABA_A$ در دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) در سیناپس‌های عصبی که باعث تسهیل بازشدن کانال‌های کلر با واسطه GABA می‌شود. افزایش هیپرپلاریزاسیون غشاء | اثرات سرکوب کننده وابسته به دوز تضعیف CNS از جمله آرامش‌بخشی، تسکین اضطراب، فراموشی، خواب‌آوری، بیهوشی، کما و تضعیف تنفسی | وضعیت‌های حاد اضطرابی، اختلال اضطرابی ژنرالیزه، بی‌خوابی و سایر اختلالات خواب، شل‌شدن عضلات اسکلتی، بی‌حسی (درمان کمکی)، اختلالات صرع | نیمه عمر از ۲ تا ۴۰ ساعت. فعالیت خوراکی، متابولیسم کبدی ـ بعضی متابولیت‌های فعال. سمیت: ادامه اثرات تضعیف کننده بر CNS، ایجاد وابستگی. تداخلات: تشدید اثرات داروهای تضعیف‌کننده CNS همچون اتانول و سایر داروها |
| **آنتاگونیست‌های بنزودیازپین** | | | | |
| • فلومازنیل | آنتاگونیست مکان‌های اتصال بنزودیازپین بر سطح گیرنده $GABA_A$ | اثرات بنزودیازپین و زولپیدم و نه سایر داروهای آرامش‌بخش ـ خواب‌آور را مهار می‌کند | کنترل مسمومیت‌های ناشی از بنزودیازپین | IV، نیمه عمر کوتاه، سمیت: آژیتاسیون، گیجی، بروز احتمالی علایم ترک در موارد وابستگی به بنزودیازپین‌ها |
| **باربیتورات‌ها** | | | | |
| • آموباربیتال<br>• بوتاباربیتال<br>• مفوباربیتال<br>• پنتوباربیتال<br>• فنوباربیتال<br>• سکوباربیتال | به بعضی زیرواحدهای خاص گیرنده $GABA_A$ در CNS متصل شده و باعث تسهیل گشوده‌شدن کانال‌های کلری با واسطه گابا در سیناپس‌های عصبی می‌شود. هیپرپلاریزاسیون غشایی را افزایش می‌دهد. | اثرات وابسته به دوز بر CNS از جمله آرامش‌بخشی و تسکین اضطراب فراموشی، هیپنوز، بیهوشی، کما و تضعیف عصبی رابطه دوز ـ پاسخ با شیب بیشتر از بنزودیازپین‌ها | بی‌هوشی (تیوپنتال)، بی‌خوابی (سکوباربیتال)، اختلالات تشنج (فنوباربیتال) | نیمه عمر از ۴ تا ۶۰ ساعت. فعالیت خوراکی. متابولیسم کبدی ـ فنوباربیتال، ۲۰ درصد حذف کلیوی دارد. سمیت: ادامه اثرات تضعیف‌کنندگی CNS، ایجاد وابستگی دارویی نسبت به بنزودیازپین‌ها قوی‌تر است. تداخلات: تضعیف فزاینده در صورت مصرف همزمان با الکل یا سایر داروهای تضعیف کننده. القاء آنزیم‌های متابولیزه کننده کبدی |

خلاصه: داروهای آرامش‌بخش ـ خواب‌آور (ادامه)

| زیرگروه‌ها و مثال‌ها | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت و تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **خواب‌آورهای جدیدتر** | | | | |
| • اسزوپیکلون<br>• زالپلون<br>• زولپیدم | به گونه‌ای انتخابی به زیرگروهی از گیرنده‌های $GABA_A$ متصل می‌شوند. همچون بنزودیازپین‌ها هیپرپلاریزاسیون غشایی را می‌افزایند | شروع اثر سریع با اثرات فراموشی دهنده کم یا تضعیف سایکوموتور و خواب‌آلودگی روز بعد | اختلالات خواب، به ویژه انواعی که اختلالات در مرحله آغاز به خواب رفتن می‌باشد. | فعالیت خوراکی. نیمه عمرهای کوتاه. سوبستراهای CYP. سمیت: گسترش اثرات تضعیف کننده بر CNS. ایجاد وابستگی. تداخلات: اثرات مضاعف تضعیف‌کننده بر CNS همراه با اتانول و بسیاری دیگر از داروها |
| **آگونیست گیرنده ملاتونین** | | | | |
| • راملتئون | تحریک گیرنده‌های $MT_1$ و $MT_2$ در هسته‌های سوپراکیاسماتیک در CNS | شروع اثر سریع در خواب رفتن همراه با احتمال کم بازگشت بی‌خوابی یا ایجاد علایم سندرم ترک | اختلالات خواب، به ویژه انواعی که اختلال در مرحله آغاز به خواب رفتن می‌باشد. یک داروی کنترل کننده نمی‌باشد. | فعالیت خوراکی. متابولیت‌های فعال ناشی از CYP1A2. سمیت: سرگیجه، خستگی، تغییرات اندوکرین. تداخلات: فلووکسامین، متابولیسم آن را مهار می‌کند. |
| تاسیملترون: آگونیست‌های $MT_1$ و $MT_2$، اخیراً برای اختلالات خواب ۲۴ ساعته مصرف می‌شود. | | | | |
| **آگونیست گیرنده 5-HT** | | | | |
| • بوسپیرون | مکانیسم عمل دقیقی ندارد. آگونیست نسبی بر سطح گیرنده 5-HT ولی تمایل آن بر گیرنده‌های $D_2$ نیز محتمل می‌باشد. | شروع اثر آهسته (۲ـ۱ هفته) اثرات ضد اضطراب. نقایص خفیف سایکوموتور با سایر تضعیف‌کننده‌های CNS اثر تجمعی ندارد | وضعیت‌های اضطراب ژنرالیزه | فعالیت خوراکی. متابولیت فعال تولید می‌کند. نیمه عمر کوتاه است. سمیت: تاکی‌کاردی، پاراستزی، اختلالات گوارشی. تداخلات: داروهای القاء و مهارکننده CYP3A4 |



# فصل ۲۳ الکل‌ها

## مطالعه مورد

دانشجوی ۱۸ ساله‌ای طی یک مهمانی دوستانه، از ساعت ۸:۳۰ دقیقه بعد از ظهر شروع به آشامیدن الکل می‌کند. وی و دوستانش از ساعت ۸:۳۰ تا حوالی نیمه شب، شروع به آشامیدن آبجو و ویسکی می‌کنند و سپس وی جهت ادامه حس سرخوشی، باقی بطری rum را نیز سر می‌کشد. پس از مدتی به دنبال احساس تهوع، روی نیمکت دراز می‌کشد و به تدریج هوشیاری‌اش را از دست می‌دهد. دو تا از همشاگردی‌هایش وی را بلند کرده، به اتاق خواب می‌برند، وی را روی شکم خوابانده و سطل آشغالی را کنار وی قرار می‌دهند. ۱۰ دقیقه بعد که به وی سر می‌زنند او را غیرهوشیار و در حالی که سر و صورتش را با محتویات استفراغ شده آلوده است، می‌یابند. از آنجایی که همکلاسی وی به جای ۹۱۱، با پلیس تماس می‌گیرد، اقدامات درمانی با تأخیر انجام می‌شود. پس از اعلام مجدد به اورژانس، آنها در محل حاضر شده و متوجه می‌شوند که فرد مورد نظر نفس نمی‌کشد که علت آن داخل‌شدن ذرات غذایی حین استفراغ به نای بوده است. وی به سرعت به بیمارستان انتقال می‌یابد. پس از دو روز کما، وی در بیمارستان فوت می‌کند. غلظت الکل موجود در خون این فرد طی مدت کوتاهی پس از رسیدن به بیمارستان، ۵۱۰mg/dL بوده است. علت مرگ بیمار چه بوده است؟ اگر وی زودتر مراقبت‌های درمانی را دریافت می‌نمود آیا امکان داشت بتوان از مرگ وی جلوگیری نمود؟

الکل، به ویژه به صورت اتیل الکل (اتانول) جایگاه ویژه‌ای در تاریخ بشر به قدمت ۸۰۰۰ سال دارد. در جامعه غربی و تا قبل از قرن ۱۹ آبجو و شراب جزء اصلی زندگی روزانه افراد بوده است. نوشیدنی‌های سبک الکلی در آن زمان به آب ترجیح داده می‌شده است چرا که نوشیدن آب در آن زمان با بیماری‌های حاد و مزمن چندی همراه بوده است. این نوشیدنی‌ها به عنوان اصلی‌ترین نوشیدنی روزانه، کالری و مواد تغذیه‌ای مورد نیاز را تأمین می‌کرده است. با بهبود سیستم بهداشت و تصفیه آب در قرن نوزدهم، آب جو و شراب به تدریج اهمیت خود را به عنوان جزء اصلی رژیم غذایی از دست داد و مصرف نوشیدنی‌های الکلی به ویژه انواع تقطیر شده با غلظت‌های بالاتر، در بسیاری از جوامع به جایگاه امروزه خود به عنوان یک تفنن بازگشت.

امروزه، الکل به طور گسترده مورد مصرف قرار می‌گیرد. مانند بسیاری از داروهای آرام‌بخش ـ خواب دیگر، دوزهای کم تا متوسط الکل اضطراب را تسکین می‌دهد و باعث پرورش احساس خوب‌بودن و سرخوشی در افراد می‌شود. از سوی دیگر الکل یکی از شایع‌ترین داروهای مورد سوءمصرف در سراسر دنیا می‌باشد که هزینه‌های پزشکی و اجتماعی زیادی را به بار می‌آورد. در ایالات متحده، حدوداً ۷۵ درصد جمعیت بزرگسال، به طور مرتب، الکل می‌نوشند. اکثر این افراد از اثرات آرام‌بخش الکل سود می‌برند بدون آن که با مصرف بی‌رویه، سلامت خود را به خطر بیندازند ولی حدود ۸ درصد جمعیت عمومی در ایالات متحده **اختلال مصرف الکل**[1] دارند. افرادی که الکل را در موقعیت‌های خطرناک مصرف می‌کنند (برای مثال نوشیدن الکل

1- Alcohol-use disorder

و رانندگی و یا ترکیب الکل با سایر داروها) و یا علیرغم عوارض ناشی از الکل، همچنان به مصرف ادامه می‌دهند. در واقع از **سوءمصرف الکل**[1] رنج می‌برند (فصل ۳۲ را ببینید). افرادی که **وابستگی به الکل**[2] دارند ویژگی‌های سوءمصرف الکل را داشته و علاوه بر آن وابستگی فیزیولوژیکی (تحمل به الکل و علائم و نشانه‌های ناشی از قطع مصرف) به الکل را نشان می‌دهند. این افراد همچنین در کنترل نوشیدن الکل خود توانایی لازم را نداشته و مدت زمان زیادی را به نوشیدن الکل اختصاص می‌دهند. اختلالات مصرف الکل بسیار پیچیده بوده که مؤلفه‌های ژنتیکی نیز به اندازه فاکتورهای محیطی در پیدایش آن دخیل هستند.

هزینه‌های اجتماعی پزشکی اعتیاد به الکل، سرسام‌آور است. تخمین زده می‌شود، حدود ۳۰ درصد از افرادی که به مراکز درمانی مراجعه می‌کنند، دارای مشکلات الکلی همزمان نیز می‌باشند. از سوی دیگر بیماران مبتلا به الکلیسم مزمن، اغلب از پیش‌آگهی بدتری نیز برخوردار می‌باشند. در مجموع، سالانه هزاران کودک در ایالات متحده متولد می‌شوند که از نقایص مرفولوژیک و عملکردی ناشی از مواجه با الکل قبل از تولد، رنج می‌برند. با وجود سرمایه‌گذاری‌های عمده و بسیاری از تحقیقات پایه، الکلیسم همچنان به عنوان یک بیماری شایع مزمن، با درمان دشوار، تلقی می‌گردد.

اتانول و بسیاری دیگر از الکل‌ها با اثرات سمی بالقوه، گاهی در مقادیر بسیار بالا در صنعت و نیز به‌عنوان سوخت کاربرد دارند. علاوه‌بر اتانول، مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول نیز در حدی به وقوع می‌پیوندند که ارزش مطرح‌شدن در این فصل را داشته باشند.

## ■ فارماکولوژی پایه اتانول

### فارماکوکینتیک

اتانول، مولکولی کوچک و محلول در آب می‌باشد که به سرعت از طریق دستگاه گوارش جذب می‌گردد. غلظت الکل در خون پس نوشیدن الکل در حالت ناشتا، طی ۳۰ دقیقه به حداکثر میزان خود می‌رسد. در حضور مواد غذایی در معده، این سرعت کاهش می‌یابد چرا که مواد غذایی جذب گوارشی الکل را کاهش می‌دهند. انتشار آن نیز سریع می‌باشد و تقریباً غلظت آن در بافت‌ها به میزان غلظت آن در خون می‌رسد. حجم توزیع اتانول تقریباً به میزان کل آب بدن (۰/۵−۰/۷L/kg) می‌باشد. نوشیدن میزان‌های مساوی الکل در دو جنس، باعث ایجاد سطوح بالاتری از الکل در خون زنان می‌گردد. علت این امر را شاید بتوان در کمتربودن محتوی کل آب در زنان نسبت به مردان و همچنین تا حدی ناشی از تفاوت‌ها در متابولیسم فاز اول الکل، دانست. غلظت اتانول در دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) نیز به سرعت افزایش می‌یابد. چرا که مغز بخش عمده‌ای از جریان خون عمومی را دریافت می‌دارد و اتانول نیز قادر است به سادگی از غشاهای زیستی عبور نماید.

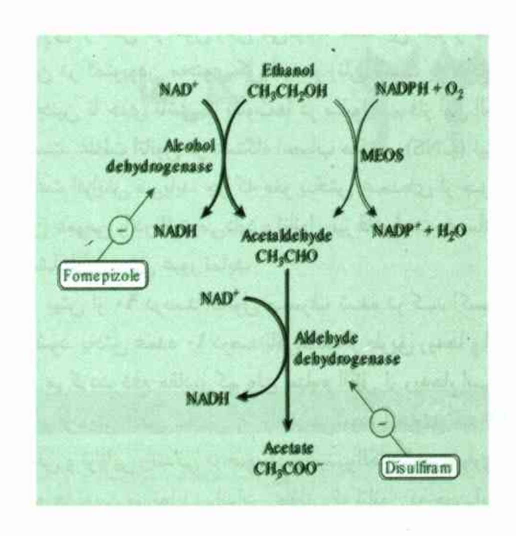
بیش از ۹۰ درصد اتانول مصرف شده در کبد اکسیده می‌شود. بخش عمده ۱۰ درصد باقی‌مانده از طریق ریه‌ها و ادرار رفع می‌گردد. دفع مقادیر کم ولی مداوم الکل از ریه‌ها، اساس انجام آزمایش الکل تنفسی را فراهم می‌آورد، آزمونی که حد قانونی و توانایی رانندگی در صورت نوشیدن الکل را در بسیاری از کشورها تعیین می‌نماید. براساس غلظتی که اتانول در خون ایجاد می‌نماید، سرعت اکسیداسیون آن از فارماکوکینتیک درجه صفر، پیروی می‌نماید. به همین علت، اکسیداسیون آن وابسته به میزان و زمان مصرف الکل نمی‌باشد. بدن یک فرد بزرگسال سالم، قادر است در هر ساعت ۱۰−۷ گرم (۱۵۰−۲۲۰mmol) الکل را متابولیزه نماید. این میزان حدوداً، معادل یک نوشیدنی (۱۰oz (۳۰۰mL) آبجو، ۳/۵oz (۱۰۵mL) شراب، یا ۱oz (۳۰mL) از مشروب سنگین ۸۰ درصد تقطیر شده) می‌باشد.

دو مسیر عمده متابولیسم الکل به استالدئید در شکل ۱−۲۳ نشان داده شده است. سپس استالدئید طی یک فرآیند متابولیک، اکسید می‌گردد.

#### A. مسیر الکل دهیدروژناز

مسیر عمده متابولیسم الکل، آنزیم الکل دهیدروژناز[3] (ADH) می‌باشد. خانواده‌ای از آنزیم‌های سیتوزولی که تبدیل الکل به استالدئید را کاتالیزه می‌نمایند (شکل ۱−۲۳، چپ). بخش اعظم این آنزیم در سلول‌های کبدی موجود می‌باشد ولی مقادیر کمی از آن در سایر ارگان‌ها، همچون مغز و معده نیز یافت شده است. تنوع ژنتیکی قابل توجهی در آنزیم ADH وجود دارد که سرعت متابولیسم اتانول را تحت تأثیر قرار داده و به‌نظر میزان آسیب‌پذیر به اختلالات سوءمصرف الکل را تغییر می‌دهند برای مثال یک آلل ADH (آلل ADH1B*2) که سبب تبدیل سریع اتانول به استالدهید می‌شود، به نظر نقش حفاظتی خاصی در وابستگی الکل در چندین جمعیت نژادی و به ویژه آسیای شرقی دارد.

---
1- Alcohol abuse 2- Alcohol abuse
3- Alcohol dehydrogenase




**شکل ۱-۲۳.** متابولیسم الکل توسط الکل دهیدروژناز و سیستم میکروزومی اکسیدکننده اتانول (MEOS). الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز، به ترتیب توسط فومپیزول و دیسولفیرام، مهار می‌شوند. $NAD^+$= نیکوتین آدنین آمید دی‌نوکلئوتید؛ NADPH= نیکوتین‌آمید آدنین دی‌نوکلئوتید فسفات.

میزان متابولیسم الکل توسط ADH موجود در معده، در مردان قابل‌توجه است ولی این میزان در زنان بسیار ناچیز است که به‌نظر می‌رسد به علت کمتر بودن سطح آنزیم در معده آنان می‌باشد. این تفاوت متابولیسم الکل در دو جنس، احتمالاً منجر به تفاوت غلظت الکل در خون می‌گردد که در بالا به آن اشاره شد.

حین تبدیل الکل به استالدئید توسط ADH، یون هیدروژن از الکل به کوفاکتور نیکوتین آمید آدنین دی‌نوکلئوتید[1] ($NAD^+$) منتقل شده و در نتیجه NADH ایجاد می‌شود. بنابراین اکسیداسیون اتانول، مقادیر متنابهی کوفاکتورهای احیا شده به ویژه NADH به وجود می‌آورد. به نظر می‌رسد تولید مقادیر زیاد NADH، در ایجاد اختلالات متابولیک ناشی از الکلیسم مزمن و همچنین اسیدوز لاکتیک و هیپوگلیسمی که عمدتاً طی مسمومیت حاد با الکل رخ می‌دهد، نقش داشته باشد.

**B. سیستم میکروزومی اکسیداسیون اتانول[2] (MEOS)**

این سیستم آنزیمی، همچنین به عنوان سیستم اکسیداز با عمل مختلط نیز شناخته می‌شود. کوفاکتور این سیستم که در متابولیسم اتانول دخیل است، NADPH می‌باشد (شکل ۱-۲۳، راست) که عمدتاً از سیتوکروم P450 3A4، 1A2، 2E1 تشکیل شده است (رجوع به فصل ۴).

مصرف مزمن اتانول، باعث القاء فعالیت MEOS می‌شود. نتیجه آن که مصرف مزمن الکل، نه تنها متابولیسم الکل را به نحو قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهد، بلکه کلیرانس سایر داروهایی را نیز که توسط سیتوکروم P450 سیستم MEOS حذف می‌شوند، را نیز افزایش داده و به موجب آن باعث تولید محصولات جانبی و سمی ناشی از واکنش‌های P450 می‌گردد (توکسین‌ها، رادیکال‌های آزاد و $H_2O_2$).

**C. متابولیسم استالدئید**

به نظر می‌رسد، اکثر استالدئید ساخته شده از اتانول در کبد، توسط آلدئید دهیدروژناز وابسته به NAD میتوکندریال[3] (ALDH) کاتالیز می‌شود. محصول جانبی این واکنش، استات (شکل ۱-۲۳) می‌باشد که نهایتاً به $CO_2$ و آب متابولیزه می‌شود یا جهت ساخت استیل ـ کوا صرف می‌شود.

**دی‌سولفیرام**[4]، مهارکننده اکسیداسیون استالدئید می‌باشد و جهت بازداشتن افراد وابسته به الکل از نوشیدن الکل به کار گرفته می‌شود. مصرف الکل در حضور دی‌سولفیرام باعث انباشته‌شدن استالدئید و در نتیجه ایجاد بعضی واکنش‌های ناخوشایند، همچون برافروختگی صورت، تهوع، استفراغ، سرگیجه و سردرد می‌گردد. مصرف همزمان الکل با بعضی از داروها (مانند مترونیدازول، سفوتتان، تری‌متوپریم) با مهار ALDH باعث ایجاد واکنش‌های شبه دی‌سولفیرام می‌شود.

بعضی از مردم، عمدتاً نژادهای آسیایی شرقی به طور ژنتیکی دچار اختلال عملکرد ALDH میتوکندریال (که توسط ژن ALDH2 رمزگشایی می‌شود) می‌باشند. زمانی که این افراد الکل می‌نوشند، غلظت استالدئید در خون این افراد افزایش می‌یابد و حالاتی از واکنش‌های مهلک را تجربه می‌نمایند. یعنی حالاتی مشابه آن چه مصرف همزمان دیسولفیرام و الکل ایجاد می‌نماید. این شکل از NADH که فعالیت کاهش یافته دارد نقش حفاظتی قدرتمندی در برابر اختلالات مصرف الکل دارد.

## فارماکودینامیک مصرف حاد الکل

**A. دستگاه اعصاب مرکزی**

دستگاه اعصاب مرکزی به وضوح تحت تأثیر مصرف حاد الکل

1- Nicotine adenine dinucleotide
2- Microsomal ethanol oxidizing system
3- Mitochondrial NAD-dependent aldehyde dehydrogenase
4- Disulfiram

جدول ۱-۲۳. غلظت خونی الکل[1] (BAC) و تظاهرات بالینی در هر یک فرد معمولی

| BAC(mg/dL)[1] | تظاهرات بالینی |
|---|---|
| ۵۰-۱۰۰ | آرام‌بخش، حس ذهنی "مست"، کاهش زمان عکس‌العمل |
| ۱۰۰-۲۰۰ | اختلال عملکرد حرکتی، تکلم بریده‌بریده، عدم تعادل (آتاکسی) |
| ۲۰۰-۳۰۰ | استفراغ، کاهش هوشیاری |
| ۳۰۰-۴۰۰ | کما |
| >۴۰۰ | سرکوب تنفسی، مرگ |

۱. در بسیاری از مناطق ایالات متحده، غلظت‌های خونی بالای ۸۰-۱۰۰mg/dL در بالغین و یا ۵-۲۰mg/dL در جوانان زیر ۲۱ سال، مدرک کافی جهت تفهیم اتهام رانندگی تحت تأثیرات الکل به شمار می‌رود.

قرار می‌گیرد. الکل باعث آرام‌بخشی و تسکین اضطراب می‌شود. دوزهای بالاتر الکل باعث اختلال تکلم، عدم تعادل، اختلالات قضاوت و رفتارهای مهار گسیخته می‌گردد، وضعیتی که از آن اغلب به عنوان مسمومیت یا مستی[2] یاد می‌شود (جدول ۱-۲۳). با افزایش سطح خونی الکل، این اثرات بیشتر خود را نمایان می‌سازند چرا که چند ساعت بعد از نوشیدن، تحمل حاد[3] ایجاد می‌شود. در الکلی‌های مزمن که نسبت به این گونه اثرات الکل، تحمل ایجاد شده است، بروز این گونه علائم عصبی، نیازمند مصرف دوزهای بالاتری از الکل می‌باشد. به عنوان مثال، الکلیک‌های مزمن ممکن است در حضور غلظت الکل خونی حدود ۳۰۰-۴۰۰mg/dL، همچنان هوشیاری خود را حفظ نموده یا علائم خفیفی از خود نشان دهند، حال آن که هوشیاری یک فرد معمولی با مصرف این میزان، به شدت کاسته شده و یا حتی فرد وارد کما می‌گردد. دوزهای کم تا متوسط الکل علاوه بر کاهش دقت و مهار فرآیند پردازش اطلاعات، مهارت‌های حرکتی فرد به ویژه مهارت‌های ضروری جهت رانندگی را نیز به میزان قابل توجهی کاهش می‌دهند. به طور تقریبی در ۳۰-۴۰ درصد موارد تصادف منجر به مرگ در ایالات متحده، حداقل یک نفر که در حالت مستی رانندگی می‌کرده است و غلظت الکل خون وی بالاتر از میزان قانونی بوده است، عامل مرگ یک انسان جوان گردیده است.

همچون سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، الکل نیز باعث سرکوب دستگاه اعصاب مرکزی می‌شود. دوزهای بالای آن موجب، کما، اختلالات تنفسی و مرگ می‌گردد.

اتانول، بسیاری از پروتئین‌های غشایی مسیرهای سیگنال‌دهنده، از جمله گیرنده‌های نوروترانسمیتری آمین‌ها، اسیدهای آمینه، اوپیوئیدها و نوروپپتیدها، آنزیم‌های چون $Na^+/K^+/ATPase$، آدنیل سیکلاز، فسفولیپاز C ویژه فسفواینوزیتید[4]، یک ناقل نوکلئوزیدی و کانال‌های یونی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بیشتر توجهات بر مسیرهای گلوتامات و $GABA_A$ به عنوان نوروترانسمیترهای اصلی تحریکی و مهاری CNS معطوف شده است. مواجه حاد با اتانول، فعالیت گاباآمینوبوتریک اسید (GABA) را بر سطح گیرنده‌های $GABA_A$ افزایش می‌دهد. این نتیجه از آنجا حاصل شده است که مقلدهای گابا قادر به ایجاد بسیاری از اثرات ناشی از مصرف حاد اتانول می‌باشند، حال آن که آنتاگونیست‌های GABA بعضی از اعمال اتانول را مهار می‌نمایند. اتانول، توانایی گلوتامات را در گشودن کانال‌های کاتیونی در ارتباط با N- متیل -D- آسپارات (NMDA) مهار می‌نماید. گیرنده‌های NMDA در بسیاری از کارکردهای شناختی از جمله حافظه و یادگیری، دخیل می‌باشند. "دوره خاموشی"[5]، دوره‌ای از فقدان حافظه می‌باشد که در حضور مقادیر بالای الکل اتفاق می‌افتد. احتمالاً مهار فعالیت گیرنده NMDA در ایجاد این پدیده نقش دارد. در نهایت، کارآزمایی‌هایی که با رویکردهای جدید ژنتیکی در دست انجام است، اطلاعات با ارزشی را از تأثیرات مستقیم و غیرمستقیم الکل فراهم نموده‌اند. در سال‌های اخیر، مطالعات بر گونه‌های جهش یافته کرم‌ها و مگس‌ها ضمن نشان‌دادن اهمیت هدف‌های شناخته شده قبلی، به شناخته‌شدن هدف‌های جدید شامل کانال‌های پتاسیمی تنظیم شونده با کلسیم و کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ انجام شده است (که ممکن است هدف اصلی اتانول باشند) کمک نموده است.

### B. قلب
افت قابل توجه انقباض عضلات قلب در افرادی که به طور حاد مقادیر متوسطی از الکل (غلظت خونی بالای ۱۰۰mg/dL) را استفاده نموده‌اند، مشاهده شده است.

### C. عضلات صاف
اتانول، یک متسع‌کننده عروقی، است و احتمالاً هم اثرات مرکزی تعیین دقیق نقش هدف‌های متعدد مستقیم و غیرمستقیم دارویی مانند اتانول، که قدرت و اختصاصی‌بودن.کمی دارد ولی در عین

1- Blood alcohol concentration
2- Drunkenness 3- Acute tolerance
4- Phosphoinositide-specific phospholipase
5- Blackovt

## کرم‌ها، مگس‌ها و موش‌های الکلی، چه چیزی درباره الکل به ما می‌گویند؟

حال تنظیم‌کننده رفتارهای پیچیده می‌باشد، بسیار دشوار می‌باشد و تاکنون نیز غیرقابل دسترس بوده است. در حال حاضر، استفاده روزافزون از پژوهش‌هایی با رویکردهای ژنتیکی، نسبت به مطالعات نوروبیولوژیک استاندارد، رواج یافته است. سه سیستم حیوانی که تکنیک‌های قدرتمند ژنتیکی در آنها قابل انجام است، شامل موش‌ها، مگس‌ها و کرم‌ها می‌باشند که نتایج محسورکننده‌ای به بار آورده‌اند.

گونه‌هایی از موش‌ها با حساسیت غیرطبیعی به الکل، از سال‌ها پیش توسط روش‌های تغذیه‌ای و برنامه‌های انتخابی، مورد شناسایی قرار گرفته بودند. با به کارگیری نقشه ژنتیکی و تکنیک‌های توالی‌سازی[1]، پژوهشگران پیشرفت‌هایی در تعیین ژن‌های دخیل در این صفات، حاصل شده است. یک رویکرد بسیار هدفمند، استفاده از موش‌های ترانس ژنیک جهت انجام آزمون در رابطه با ژن‌های مورد ظن می‌باشد. به عنوان مثال، پس از آن که مطالعات پیشین میان اتانول و نوروپپتید Y (NPY) ارتباطاتی را کشف نمودند، محققان جهت ارزیابی این ارتباط از دو مدل موش‌های ترانس ژنیک بهره گرفتند. آنها دریافتند، گونه‌ای از موش‌ها که فاقد ژن NPY می‌باشند ـ موش‌های فاقد NPY[2] نسبت به گروه کنترل، مقادیر بیشتری اتانول می‌نوشند و حساسیت کمتری به آثار آرام‌بخشی اتانول نشان می‌دهند. همان طور که انتظار می‌رفت، افزایش بیان NPY در مغز باید باعث افزایش حساسیت موش‌ها به الکل گردد. در همین راستا گونه‌ای از موش‌ها که ژن NPY بیش از حد معمول بروز یافته بود، نسبت به گروه کنترل، الکل کمتری نوشیدند هر چند میزان تغذیه و نوشیدن آب در آنها تفاوتی با یکدیگر نداشت. پژوهش‌های انجام شده با دیگر مدل‌های موش‌های فاقد ژن خاص، مؤید نقش مرکزی الکل بر مولکول‌های پیام‌رسانی است که از مدت‌ها پیش گمان می‌شد، در این امر دخیل بوده‌اند (به عنوان مثال، $GABA_A$، گلوتامات، دوپامین، اوپیوئید و گیرنده‌های سروتونین) و همچنین منجر به معطوف‌شدن توجهات به کاندیداهای جدیدی چون NPY، و هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین گیرنده‌های کانابینوئیدی، کانال‌های یونی و پروتئین کیناز C شده است.

تصور آن که موش‌ها پاسخ‌های رفتاری قابل سنجش در مواجه با الکل نشان دهند، چندان دور از انتظار نیست ولی تصور کرم‌ها و مگس‌های میوه الکلی، حقیقتاً غیرقابل انتظار است. در واقع پاسخ هر دو این بی‌مهرگان به اتانول مشابه پاسخ‌های پستانداران بوده است. مگس میوه دروزوفیلا ملانگاستر[3]، در مواجه با بخار اتانول، در غلظت‌های کم، فعالیت حرکتی (لوکوموشن) افزایش یافته‌ای از خود نشان دادند ولی در مواجه با غلظت‌های بالاتر، این حرکات به تدریج هماهنگ، آهسته و سرانجام محو گردیدند. رفتار توسط دوربین‌های لیزر بسیار پیشرفته و روش‌های تصویربرداری ثبت گردید و مگس‌های حساس و غیرحساس توسط ستون کروماتوگرافی از یکدیگر تفکیک شدند. همچنین کرمی به نام کانورهابدیتیس الگانس[4] نیز به طور مشابه در دوزهای کم الکل، از خود افزایش فعالیت حرکتی (لوکوشن) و در دوزهای بالاتر، کاهش فعالیت حرکتی و کرختی و اختلال تخمک‌گذاری (صفتی که از آن می‌توان به عنوان یک ابزار غربالگری صحیح جهت یافتن موش‌های جهش یافته، مقاوم به اتانول استفاده کرد) نشان دادند. مزایای استفاده از مدل‌های حیوانی مگس‌ها و کرم‌ها در پژوهش‌های انجام شده در رابطه با اتانول، نوروآناتومی نسبتاً ساده این حیوانات، امکان انجام تکنیک‌های دستکاری ژنتیکی در این حیوانات، وجود موتاسیون‌های شناخته شده و کدهای ژنتیکی کاملاً یا تقریباً یافته شده، بوده است. پیش از این، یافته‌های بسیاری در رابطه با نقش پروتئین کاندید در اثرات اتانول بر مگس‌ها، حاصل شده بود. با مطالعه بر Celegans، پژوهشگران شواهدی مبنی بر نقش کانال‌های پتاسیمی BK وابسته به ولتاژ وکانال‌های پتاسیمی فعال شونده با کلسیم، به عنوان اهداف مستقیم اتانول، به دست آوردند. این کانال‌ها که توسط اتانول فعال می‌شوند در مگس‌ها و مهره‌داران، بسیار شبیه می‌باشند. مطالعات ژنتیکی این گونه مدل‌ها، اطلاعاتی را به همراه خواهد آورد و به ما در انجام مطالعات متمرکز بر تأثیرات مهم و پیچیده اتانول در انسان، کمک شایانی خواهد نمود.

---

1- Sequencing techniques
2- NPY Knockout mice
3- Drosophila melangaster
4- Caenorhabditis elegans

(افت فعالیت مرکز وازوموتور) و هم تأثیرات مستقیم آن بر شل‌کردن عضلات صاف (به مدد متابولیت آن استالدئید) در بروز چنین عملی نقش دارند. در موارد مصرف دوزهای بالای الکل، سردی دست و پا از نشانه‌های هیپوولمی ناشی از اتساع عروقی، به شمار می‌روند. اتانول همچنین دارای اثرات شل‌کننده بر عضلات رحم می‌باشد و تا قبل از معرفی شل‌کننده‌های رحمی جدیدتر و بی‌خطرتر (همچون آنتاگونیست‌های کانال کلسیمی)، به صورت تزریق داخل وریدی جهت مهار زایمان زودرس، مورد استفاده قرار می‌گرفته است.

## عواقب مصرف مزمن الکل

مصرف مزمن الکل، تأثیرات بسیار عمیقی بر فعالیت بسیاری از ارگان‌های حیاتی - به ویژه کبد و عضلات اسکلتی - و همچنین دستگاه‌های عصبی، گوارشی، قلبی - عروقی و ایمنی بر جا می‌گذارد. از آنجایی که در مقایسه با سایر داروهای مورد سوءمصرف (همچون کوکائین، اپیوئیدها و آمفتامین‌ها) داروی کم قدرتی است، ایجاد مسمومیت‌های ناشی از آن نیازمند غلظت‌هایی هزاران برابر سایر داروها می‌باشد. به همین دلیل، اتانول در مقادیری که نسبت به سایر داروهای فارماکولوژیک به طور نامعمولی زیاد است، مورد مصرف قرار می‌گیرد. آسیب‌های بافتی ناشی از مصرف مزمن الکل، هم به علت اثرات مستقیم الکل و استالدهید و هم به علت نتیجه فرآیندهای متابولیک تولید میزان زیادی از یک ماده متابولیک فعال می‌باشد. از مکانیسم‌های خاصی که در آسیب‌های بافتی به آنها اشاره شده است، می‌توان به افزایش استرس‌های اکسیداتیو ناشی از تخلیه گلوتاتیون، آسیب‌های میتوکندریال، اختلال در تنظیم فاکتورهای رشد و تقویت آسیب‌های ناشی از سیتوکین، اشاره نمود.

مصرف مزمن مقادیر زیاد الکل، با افزایش خطر مرگ و میر همراهی دارد. از جمله مرگ‌هایی که رابطه نزدیکی با مصرف اتانول دارند، می‌توان به مرگ‌های ناشی از بیماری‌های کبدی، سرطان‌ها، تصادفات و خودکشی‌ها، اشاره نمود.

### A. کبد و دستگاه گوارش

بیماری‌های کبدی از شایع‌ترین عوارض طبی سوءمصرف الکل محسوب می‌شوند؛ حدوداً ۱۵ تا ۳۰ درصد الکلی‌های قهار که به طور طولانی مدت، الکل می‌نوشند، سرانجام به بیماری‌های کبدی شدید مبتلا می‌گردند. کبد چرب الکلی، وضعیتی قابل برگشت است که ممکن است به هپاتیت الکلی و در نهایت سیروز و نارسایی کبدی منجر شود. در ایالات متحده آمریکا، سوءمصرف طولانی مدت الکل عامل نخست ایجاد سیروزهای الکلی و نیاز به پیوند کبد می‌باشد. خطر ایجاد بیماری کبدی هم به میزان مصرف روزانه الکل و هم به طول زمان سوءمصرف الکل وابسته می‌باشد. به نظر می‌رسد خانم‌ها بیشتر از آقایان مستعد به ابتلا عوارض کبدی ناشی از الکل باشند. عفونت‌های همزمان با هپاتیت B و C خطر ایجاد بیماری‌های کبدی را افزایش می‌دهد.

پاتوژنز بیماری کبدی ناشی از الکل، فرآیندی چند عاملی است که از یکسو می‌توان به تجمع متابولیت‌های اکسیده شده اتانول در کبد، به هم خوردن اکسیداسیون و سنتز اسیدهای چرب و فعال کردن سیستم ایمنی درون‌زادی بدن با اثر مستقیم الکل و متابولیت‌های آن و اثر اندوتوکسین‌های باکتریایی بر کبد (افزایش این باکتری ناشی از تأثیر الکل بر فلور باکتریال دستگاه گوارش می‌باشد) اشاره نمود. از آنجایی که به نظر می‌رسد افزایش فاکتور نکروز توموری $\alpha$[1] که یک سیتوکین پیش التهابی می‌باشد در مدل‌های حیوانی و همچنین بیماران مبتلا به اختلالات کبدی ناشی از الکل، نقش محوری را در پیشبرد بیماری کبدی ناشی از الکل دارا باشد و می‌تواند به عنوان هدف درمانی مطرح گردد.

سایر بخش‌های دستگاه گوارش نیز ممکن است دچار آسیب گردند. مصرف طولانی مدت الکل، از شایع‌ترین علل پانکراتیت‌های مزمن در جهان غرب محسوب می‌شود. الکل علاوه بر تأثیرات مستقیم مهم بر سلول‌های آسینار پانکراس، نفوذپذیری اپی‌تلیال پانکراس را تغییر داده و باعث تشکیل توده‌های پروتئینی و سنگ‌های کربنات کلسیم می‌گردد.

الکلی‌های مزمن، مستعد ابتلا به گاستریت و همچنین در خطر افزایش دفع پروتئین از خون و پلاسما طی نوشیدن الکل قرار دارند که ممکن است به کم خونی و یا سوءتغذیه پروتئین منجر شود. الکل همچنین به روده کوچک، صدمه زده و باعث اسهال، کاهش وزن و بسیاری از کمبودهای ویتامینی می‌گردد.

سوءتغذیه ناشی از کمبود رژیم غذایی و ویتامین‌ها به علت سوءجذب، مساله‌ای شایع در افراد الکلیک می‌باشد. در این میان به ویژه سوءجذب ویتامین‌های محلول در آب شدید می‌باشد.

### B. دستگاه عصبی

۱. تحمل و وابستگی. مصرف دوزهای بالای الکل طی زمانی طولانی، باعث ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی و فیزیولوژیکی به الکل می‌گردد. تحمل نسبت به تأثیرات سمی الکل، فرآیندی بسیار پیچیده است که اثرات آن بر ایجاد تغییرات در دستگاه عصبی همانند اثرات متابولیک آن که پیشتر ذکر شد، به خوبی

1- Tumor necrosis factor $\alpha$

شناخته شده نمی‌باشد. همانند سایر داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، محدوده‌ای در ایجاد تحمل وجود دارد و افزایش جزئی دوز سمی این دارو تنها با طولانی‌شدن مدت مصرف الکل، روی می‌دهد.

افراد الکلی مزمن، زمانی که مجبور می‌شوند تا میزان الکل مصرفی خود را کاهش دهند یا قطع نمایند، علائمی از سندرم محرومیت را تجربه می‌نمایند که نشانه وابستگی فیزیکی آنها به دارو می‌باشد. از علائم کلاسیک محرومیت از الکل می‌توان به بیش تحریکی (در موارد خفیف)، تشنج‌ها، سایکوز توکسیک و **دلیریوم ترمنس** (در موارد شدید)، اشاره نمود. دوز، سرعت و طول زمان مصرف الکل، تعیین‌کننده شدت سندرم محرومیت می‌باشد. در موارد مصرف بسیار زیاد الکل، حتی کاهش سرعت مصرف هم باعث ایجاد علائم محرومیت می‌گردد.

مشخصه وابستگی روانی به الکل، تمایل جبری به تجربه اثرات پاداش بخش الکل در مصرف‌کننده‌های همیشگی و تمایل جدی به مصرف الکل و پیشگیری از عواقب ناخوشایند محرومیت، می‌باشد. افرادی که از الکلیسم بهبود یافته‌اند و الکل را ترک نموده‌اند، همچنان حین تحریک شدن در مواجهه با بعضی از موقعیت‌های آشنا، مثلاً مکانی که در آن الکل می‌نوشیده‌اند و یا دوستانی که با آنها بوده‌اند و یا بعضی وقایع، دوره‌هایی از جستجوگری شدید (ولع مصرف[1]) را گزارش می‌نمایند.

اساس مولکولی تحمل و یا وابستگی به الکل شناخته شده نمی‌باشد و همچنین معلوم نیست که چگونه دو پدیده مختلف با عمل بر یک مسیر مولکولی، اثرات متضادی را موجب می‌شوند. تولرانس احتمالاً از تنظیم افزایشی[2] مسیرهای متاثر از الکل در هنگام حضور پیوسته اتانول ناشی می‌گردد. وابستگی احتمالاً از بیش فعالی همان مسیر در شرایط فقدان اتانول، (آن هم تا زمانی که سیستم هنوز با وضعیت بدون الکل مطابقت حاصل نکرده است) ایجاد می‌گردد.

مواجهه طولانی مدت حیوانات و یا کشت‌های سلولی با الکل، باعث ایجاد پاسخ‌های انطباقی نوروترانسمیترها، گیرنده‌های کانال‌های یونی و آنزیم‌های دخیل در مسیرهای هدایت، می‌گردد. تنظیم افزایشی زیر گروه‌های گیرنده‌های گلوتامات و کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ، در وقوع حملات تشنج ناشی از سندرم محرومیت از الکل دخیل می‌باشند. با در نظرگرفتن اثرات داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور که با افزایش فعالیت نوروترانسمیتری گابا، قادر به تخفیف‌دادن علائم سندرم محرومیت می‌باشند و همچنین وجود شواهدی دال بر تنظیم کاهشی[3] پاسخ‌های وابسته به $GABA_A$ در مواجهه طولانی مدت با الکل، می‌توان ادعا نمود که تغییرات نوروترانسمیتری GABA، نقش اساسی را در ایجاد تحمل و وابستگی به الکل ایفا می‌نمایند.

همچون سایر داروهای مورد سوءمصرف، اتانول، فعالیت عصبی در مدار پاداش دوپامین مزولیمبیک را تعدیل نموده و میزان رهاسازی دوپامین در هسته اکومبنس را افزایش می‌دهد (فصل ۳۲ را ببینید). الکل، نوروترانسمیترهای سروتینی، اوپیوئیدی و دوپامینی دخیل در سیستم پاداش مغز را تحت تأثیر قرار می‌دهند و الکل دارای اثرات پیچیده‌ای بر ظهور گیرنده‌ها و مسیرهای علامت‌دهی این گونه نوروترانسمیترها می‌باشد. کشف نالترکسون[4] به عنوان آنتاگونیست غیراختصاصی گیرنده‌های اوپیوئید، که دارای اثرات سودمند در بیماران تحت درمان ترک الکل می‌باشد، مؤید این اعتقاد است که سیستم‌های نوروشیمیایی مشترکی در وابستگی فیزیکی و فیزیولوژیک داروهای مختلف، دخیل می‌باشند. همچنین شواهد قانع‌کننده‌ای از مدل‌های حیوانی وجود دارد که دریافت اتانول و رفتارهای جستجوگرانه با تجویز آنتاگونیست‌های سایر داروهای تنظیم‌کننده مهم سیستم پاداش مغز از جمله $CB_1$ کانابینوئیدی که مولکول هدف مواد تشکیل دهنده ماری‌جوانا می‌باشند، کاهش می‌یابد. از دیگر سیستم‌های نورواندوکرین مهم که در تنظیم رفتارهای جستجوگرانه اتانول و در مدل‌های آزمایشگاهی نقش کلیدی دارند، می‌توان به سیستم تنظیم‌کننده پپتیدی که پپتیدهایی همچون لپتین، گرلین (ghrelin) و نوروپپتید Y مورد استفاده می‌دهد و سیستم پاسخ به استرس که تحت کنترل فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) می‌باشد، اشاره نمود.

۲. سمیت عصبی. مصرف مقادیر زیاد الکل طی دوره‌های طولانی (اغلب سال‌ها) اغلب باعث بروز عوارض نورولوژیک می‌گردد. شایع‌ترین عارضه نورولوژیک الکلیسم مزمن، آسیب ژنرالیزه نورونی متقارن محیطی[5] می‌باشد که در آغاز با پارستزی نواحی انتهایی دست‌ها و پاها آشکار می‌شود. تغییرات دژنراتیو باعث اختلال راه‌رفتن و آتاکسی نیز می‌شوند. از سایر اختلالات نورولوژیک همراه با الکلیسم، می‌توان به دمانس و ندرتاً بیماری‌های دمیلیزان، اشاره نمود.

**سندرم ورنیکه ـ کورساکوف**[6]، نسبتاً ناشایع می‌باشد ولی با علائم مهمی چون فلج عضلات خارجی چشم، آتاکسی و

1- Craving
2- Up-regulation
3- Down-regulation
4- Naltrexone
5- Generalized symmetric pripheral nerve injury
6- Wernicke-korsakoff syndrome

وضعیت گیجی که ممکن است به کما و مرگ منتهی شود، همراه می‌باشد. این سندرم ارتباط زیادی با کمبود تیامین دارد و ندرتاً در فقدان الکلیسم نیز دیده می‌شود. به علت اهمیت تیامین در این وضعیت پاتولوژیک و فقدان چنین عوارضی در صورت تجویز تیامین، به نظر می‌رسد تمامی بیماران مبتلا به سندرم ورنیکه ـ کورساکوف (شامل همه بیمارانی که با تظاهرات تغییر سطح هوشیاری، صرع و یا هر دو به اورژانس‌ها مراجعه می‌نمایند) باید تحت درمان با تیامین قرار بگیرند. اغلب علائم چشمی، آتاکسی و گیجی بلافاصله پس از تجویز تیامین بهبود می‌یابد، ولی اختلال طولانی مدت و ناتوان‌کننده حافظه که از آن به عنوان سایکوز کورساکوف[1] یاد می‌شود، در اکثر بیماران باقی می‌ماند.

الکل همچنین ممکن است باعث اختلال در حدت بینایی و ایجاد تاری دید بدون درد گردد. این عارضه چندین هفته پس از مصرف سنگین الکل اتفاق می‌افتد. تغییرات معمولاً دوطرفه و متقارن می‌باشد و ممکن است به دژنراسیون عصب بینایی، بینجامد. آشامیدن سایر جانشین‌های الکل همچون متانول (فارماکولوژی سایر الکل‌ها را ببینید) نیز باعث ایجاد اختلالات شدید بینایی می‌گردد.

**C. سیستم قلبی ـ عروقی**

۱. کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی ــ الکل دارای اثرات پیچیده‌ای بر سیستم قلبی ـ عروقی می‌باشد. مصرف مقایر بالای الکل طی زمانی طولانی، باعث بروز کاردیومیوپاتی اتساعی همراه با هیپرتروفی و فیبروز بطنی می‌گردد. در حیوانات و انسان‌ها، الکل با ایجاد پاره‌ای از تغییرات در سلول‌های قلبی باعث کاردیومیوپاتی می‌گردد. از جمله این تغییرات می‌توان به از هم گسیختگی غشایی، کاهش فعالیت میتوکندریال و شبکه سارکوپلاسمی، تجمع داخل سلولی فسفولیپیدها، اسیدهای چرب و هم چنین تنظیم افزایشی کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ، اشاره نمود. شواهد مؤید آن است که اگر چه توقف در نوشیدن الکل باعث کاهش اندازه قلب و بهبود نسبی عملکرد آن می‌شود ولی با این وجود همچنان پیش‌آگهی کاردیومیوپاتی‌های اتساعی ناشی از الکل نسبت به سایر انواع کاردیومیوپاتی‌های ایدیوپاتیک بدتر می‌باشد. به نظر می‌رسد، پیش‌آگهی بدتر بیمارانی که نوشیدن الکل را ادامه می‌دهند، تا حدی به علت تداخل عمل اتانول با اثرات سودمند بلوکرهای بتا و مهارکننده‌های آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین (ACE) باشد.

۲. آریتمی‌ها ــ نوشیدن مقادیر زیاد الکل و به ویژه در الکلی‌های عیاش ارتباط زیادی با هر دو نوع آریتمی دهلیزی و بطنی دیده شده است. وقوع بعضی از آریتمی‌های شدید در بیمارانی که تحت درمان ترک الکل هستند، بیانگر متابولیسم غیرطبیعی پتاسیم یا منیزیوم و همچنین افزایش رهاسازی کاته‌کولامین‌ها می‌باشد. تشنج، سنکوپ و مرگ ناگهانی حین محرومیت از الکل ممکن است به علت این تشنج‌ها باشد.

۳. افزایش فشارخون ــ ارتباط میان مصرف مقادیر زیاد الکل (بیش از سه بار در روز) و افزایش فشارخون به خوبی در مطالعات اپیدمیولوژیک به تأیید رسیده است. به نظر می‌رسد، الکل حدوداً، مسوول بیش از ۵ درصد موارد فشارخون بالا باشد، بنابر آمار، مصرف الکل شایع‌ترین علت فشارخون قابل برگشت می‌باشد. این ارتباط از عواملی چون چاقی، مصرف نمک، نوشیدن قهوه و استعمال دخانیات، مستقل است. به نظر می‌رسد کاهش دریافت الکل، به ویژه در الکلی‌های قهار در پایین آوردن فشارخون مفید باشد. همچنین این گونه فشارخون، به درمان‌های استاندارد فشارخون نیز، پاسخ می‌دهد.

۴. بیماری کرونری قلب ــ اگر چه بسیاری از مطالعات مؤید عواقب وخیم قلبی ـ عروقی ناشی مصرف الکل به مقادیر زیاد می‌باشند، ولی شواهد قدرتمند اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که مصرف مقادیر متوسط الکل، در کوتاه مدت از بروز بیماری‌های قلبی ـ کرونری (CHD)[2] حملات قلبی و بیماری‌های عروق محیطی جلوگیری می‌کند و مرگ و میر را کاهش می‌دهد. چنین ارتباطی میان مرگ ومیر و دوز یک دارو، ارتباط J ـ شکل[3] نامیده می‌شود. نقش اتانول در افزایش میزان لیپوپروتئین‌های با چگالی بالا[4] کلسترول (گونه‌ای از کلسترول که به نظر می‌رسد دارای اثرات محافظت‌کننده ضد آترواسکلروز باشد، (فصل ۳۵ را ببینید)، چرا که قادر است از بعضی فرآیندهای التهابی که پس‌زمینه آترواسکلروزیس می‌باشند، ممانعت نماید، همچنین در افزایش تولید یک ضد انعقاد اندوژن به نام فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA، فصل ۳۴ را ببینید) نقش دارد و همچنین حضور بعضی دیگر از آنتی‌اکسیدان‌ها که در نوشابه‌های الکلی (به ویژه شراب قرمز) وجود دارد، از عوامل حفاظت کننده علیه آترواسکلروزیس می‌باشد. چنین مطالعات مشاهده‌ای ممکن است اغواکننده باشد و باید کارآزمایی‌های بالینی و تصادفی با

1- Korsakoff's psychosis
2- Coronary heart disease
3- J-shape
4- High Density Lipoprotein (HDL)

هذف ارزیابی اثرات مفید مصرف الکل به میزان متوسط در پیشگیری از CHD انجام شود.

**D. خون**

الکل از طریق اثرگذاری بر وضعیت متابولیکی و تغذیه‌ای به طور غیرمستقیم بر شرایط خونسازی تأثیر گذاشته و تزاید رده‌های سلولی در مغز استخوان را مختل می‌کند. شایع‌ترین اختلال خونساز که در مصرف‌کننده‌های مزمن الکل دیده می‌شود، آنمی خفیف ناشی از کمبود اسید فولیک (ناشی از الکل) می‌باشد. ممکن است، آنمی فقر آهن نیز در اثر خونریزی‌های گوارشی حاصل شود. الکل همچنین به عنوان علت بسیاری از سندرم‌های همولیتیک مطرح می‌باشد که بسیاری از آنها با هیپرلیپیدمی و بیماری‌های شدید کبدی همراهی دارند.

**E. سیستم اندوکرین و توازن الکترولیتی**

مصرف طولانی‌مدت الکل، تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر دستگاه اندوکرین و توازن الکترولیتی و مایعات بدن می‌گذارد. وجود پاره‌ای از گزارشهای بالینی مبنی بر وجود ژینکوماستی و آتروفی بیضه در افراد الکلیک (در حضور و یا عدم حضور سیروز)، مؤید نقش الکل در ایجاد تغییرات در توازن هورمون‌های جنسی می‌باشد.

افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن کبدی ممکن است اختلالاتی را در تعادل آب و الکترولیت بدن خود نشان دهند که اختلالات آسیت، ادم و افیوژن را شامل می‌شود. تغییرات میزان کلی پتاسیم بدن که در اثر استفراغ و اسهال، همچون آلدوسترونیسم شدید ثانویه باعث ضعف عضلانی شده و با درمان‌های دیورتیکی، تشدید می‌شوند. اختلالات متابولیکی ناشی از متابولیسم مقادیر زیاد اتانول می‌تواند به علت ایجاد نقص گلوکونئوژنز کبدی باعث بروز هیپوگلیسمی و یا به علت ایجاد اختلال در فاکتورهای لیپولیتیک (به ویژه کورتیزول و هورمون رشد) باعث بروز کتوزیس گردند.

**F. سندرم جنین الکلی[1]**

سوءمصرف طولانی مدت الکل در مادر حین حاملگی، با اثرات تراتوژنیک بسیاری همراهی دارد و الکل اولین علت کندذهنی و ناهنجاری‌های جنینی مادرزادی، می‌باشد. سندرم جنین الکلی شامل ناهنجاری‌هایی چون ۱) کندی رشد داخل رحمی ۲) میکروسفالی ۳) ضعف هماهنگی بخش‌های مختلف بدن ۴) نقص رشد ناحیه میانی صورت (به شکل صورت پهن شده تظاهر می‌کند)، و ۵) آنومالی‌های خفیف مفصلی می‌باشد که در موارد بسیار شدید ممکن است با نقایص مادرزادی قلبی و کندذهنی مادرزادی همراه باشد. هر چند بروز ضایعات نورولوژیک شدید، نیازمند مصرف مقادیر بالای الکل می‌باشد ولی توافق چندانی در میزان آستانه ضروری جهت ایجاد ضایعات نورولوژیک خفیف‌تر، وجود ندارد.

مکانیسم‌هایی که اثرات جهش‌زای اتانول از طریق آنها صورت می‌گیرد، ناشناخته‌اند. اتانول به سرعت از جفت عبور کرده و در جنین به غلظتی مشابه غلظت آن در خون مادر می‌رسد. کبد جنین فعالیت الکل دهیدروژنازی اندکی دارد و یا به کلی فاقد آن است و لذا جنین باید به آنزیم‌های مادری و جفتی برای حذف الکل تکیه کند.

اختلالات عصبی پاتولوژیک سندرم جنین الکلی در انسان و حیوان نشان می‌دهد که اتانول سبب برانگیختن تخریب عصبی آپوپتوتیک و همچنین سبب مهاجرت نابجای عصبی و گلیالی در دستگاه عصبی در حال تکامل می‌شود. در سیستم‌های کشت بافتی، اتانول سبب کاهش رشد عصبی می‌گردد.

**G. سیستم ایمنی**

اثرات الکل بر سیستم ایمنی پیچیده می‌باشد؛ عملکرد ایمنی در بسیاری از بافت‌ها مهار می‌شود (مانند ریه‌ها)، حال آن که فعالیت سیستم‌های ایمنی به صورت بیمارگونه در بعضی از بافت‌های دیگر تشدید می‌گردد (مانند کبد، پانکراس). علاوه بر این، مواجه حاد و یا مزمن با الکل، اثرات متفاوتی بر عملکرد سیستم ایمنی دارد. از انواع تغییرات عملکرد ایمنی در ریه، می‌توان به سرکوب فعالیت ماکروفاژهای آلوئولی، مهار کموتاکسی گرانولوسیتی و کاهش تعداد و عملکرد لنفوسیت‌های T اشاره نمود. در کبد، فعالیت سلول‌های کلیدی در سیستم ایمنی درونزاد (مانند سلول‌های کوپفر، سلول‌های ستاره‌ای کبد) و تولید سیتوکین را افزایش می‌یابد. علاوه بر آسیب‌های التهابی ناشی از مصرف طولانی و زیاد الکل، در کبد و پانکراس، الکل، ارگان‌ها به ویژه ریه را نسبت به عفونت‌ها مستعد می‌نماید، روند بیماری را تشدید و میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به پنومونی را افزایش می‌دهد.

**H. افزایش خطر سرطان**

مصرف طولانی مدت الکل، خطر بروز سرطان‌های دهان، حلق، حنجره، مری و کبد را افزایش می‌دهد. همچنان شواهدی از نقش

1- Fetal alcohol syndrome

الکل در افزودن خطر سرطان سینه در زنان وجود دارد. جهت کشف ارتباط دقیق‌تر میان سطوح مصرف الکل و سرطان‌ها، نیاز به اطلاعات بیشتری وجود دارد. به نظر نمی‌رسد الکل به خودی خود، سرطان‌زا باشد، هر چند متابولیت عمده آن، استالدئید و یا ترکیبات اکسیژن‌دار فعال ناشی از سیتوکروم P450، قادر به ایجاد آسیب‌هایی در مولکول DNA می‌باشند. از سایر عوامل مؤثر در ایجاد خواص سرطان‌زای الکل، می‌توان به تغییرات متابولیسم فولات و همچنین نقش التهاب مزمن در تقویت اثرات رشد سلولی، اشاره نمود.

### تداخلات الکل ـ دارو

به علت تأثیر الکل در تغییر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک داروهای مختلف، تداخل الکل و سایر داروها، می‌توانند باعث ایجاد اثرات بالینی قابل توجهی گردد.

از جمله شایع‌ترین این تداخلات فارماکوکینتیکی الکل می‌توان به تأثیر الکل در تشدید عملکرد آنزیم‌های متابولیزه‌کننده اشاره نمود (فصل ۴ را ببینید). بنابراین دریافت طولانی مدت الکل، حتی بدون آن که به کبد آسیبی وارد نماید، باعث افزایش بیوترانسفورماسیون متابولیک سایر داروها می‌گردد. القای آنزیمی سیتوکروم P450 با واسطه اتانول به ویژه در مورد استامینوفن اهمیت می‌یابد. مصرف طولانی مدت ۳ پیمانه یا بیشتر از الکل به صورت روزانه باعث افزایش خطر آسیب کبدی در دوزهای سمی و یا بالای درمانی استامینوفن می‌گردد. این امر از افزایش تبدیلات استامینوفن با واسطه سیتوکروم P450 به متابولیت‌های فعال ولی مضر کبدی، ناشی می‌شود (شکل ۵-۴ را ببینید). در حال حاضر، سازمان غذا و دارو (FDA) اعلام کرد که باید نسبت به سمیت کبدی ناشی از استامینوفن در صورت مصرف همزمان تمامی فرآورده‌های تجویز بدون نسخه حاوی استامینوفن و مصرف الکل به صورت طولانی مدت، هشدارهای لازم ارائه گردد.

در مقابل، **مصرف حاد الکل**[1] ممکن است باعث مهار متابولیسم سایر داروها گردد. این مهار از کاهش فعالیت آنزیمی و کاهش جریان خون کبدی ناشی می‌شود. فنوتیازین‌ها، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای و داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، از مهم‌ترین داروهایی هستند که طی با مکانیسم‌های فارماکوکینتیک فوق، با الکل تداخل نشان می‌دهند.

تداخلات فارماکودینامیکی الکل نیز، از اثرات بالینی مهمی برخوردار می‌باشد. سرکوب مضاعف دستگاه اعصاب مرکزی که هنگام ترکیب الکل با سایر داروهای سرکوب‌کننده دستگاه اعصاب مرکزی (مخصوصاً داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور) رخ می‌دهد، بسیار مهم است. الکل همچنین اثرات فارماکولوژیک بسیاری از داروهای غیر آرام‌بخش همچون متسع‌کننده‌های عروقی و داروهای پایین آورنده قند خون را تقویت می‌نماید.

## ■ فارماکولوژی بالینی اتانول

الکل بعد از تنباکو، مهم‌ترین عامل بیماری‌ها و مرگ‌های قابل پیشگیری می‌باشد. جستجو جهت کشف فاکتورهای اختصاصی اتیولوژیک الکل و همچنین تعیین فاکتورهای مستعدکننده سوءمصرف الکل، عمدتاً نتایج ناامیدکننده‌ای داشته است. انواع مختلف شخصیت، استرس‌های شدید در زندگی، اختلالات روان‌پزشکی و الگوبرداری از والدین، چندان فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده‌ای جهت سوءمصرف الکل نمی‌باشند. اگرچه، فاکتورهای محیطی به وضوح در ایجاد الکلیسم نقش دارند ولی شواهد حاکی از آن است که ژنتیک نیز در این میان از جایگاه عمده‌ای برخوردار می‌باشد. پلی‌مرفیسم در آنزیم‌های الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز، موجب افزایش تجمع آلدئید (و برافروختگی صورت، تهوع و افزایش فشارخون شده) و در نتیجه، اثرات محافظت‌کننده از الکلیسم در بعضی از افراد می‌شود. امروزه توجهات بر کارآزمایی‌ها برپایه نقش ژنتیکی متمرکز شده است و بنابراین مطالعات، به نظر می‌رسد پروتئین‌های سیگنال‌دهنده غشایی، تحت تأثیر اتانول و پروتئین‌های متشکله مسیر پاداش در مغز، قرار بگیرند. پلی‌مورفیسم با میزان حساسیت نسبی به الکل، ارتباط دارد و احتمالاً افرادی که دارای ژن‌های کدکننده زیرواحد $\alpha$ گیرنده $GABA_A$ و گیرنده $M_2$ موسکارینی، یک ناقل سروتونین، آدنیلیل سیکلاز و کانال پتاسیم می‌باشند، در معرض خطر بیشتر سوءمصرف الکل قرار دارند. ارتباط پلی‌مورفیسم در ژن گیرنده اوپیوئید و پاسخ روشن به نالتروکسان، احتمال به کارگیری ژنوتیپ در فارماکوتراپی وابستگی به الکل را افزایش می‌دهد.

## درمان مسمومیت حاد با الکل

مصرف مقادیر بالای الکل در افرادی که نسبت به آن تحمل پیدا نکرده‌اند، باعث ایجاد اثراتی مشابه مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور همراه با عوارض قلبی عروقی که در بالا به آن اشاره شد، (اتساع عروقی و تاکی‌کاردی) و بعضی تحریکات گوارشی

1- Acute alcohol

می‌گردد. از آنجایی که پدیده تولرانس به الکل، یک تأثیر مطلق نمی‌باشد، حتی بسیاری از افراد مبتلا به وابستگی مزمن الکل نیز ممکن است در هنگام مصرف مقادیر مناسب الکل ممکن است دچار عوارض شدید آن شوند.

مهم‌ترین هدف درمانی مسمومیت حاد با الکل، جلوگیری از سرکوب شدید تنفسی و پیشگیری از آسپیراسیون محتویات استفراغ شده می‌باشد. حتی در مسمومیت‌های با دوزهای بالا نیز، تا زمانی که حمایت تنفسی و قلبی ـ عروقی برقرار باشد، پیش‌آگهی چندان نامطلوب نخواهد بود. میانگین دوز کشنده الکل، ۴۰۰mg/dL می‌باشد، هر چند این میزان به علت وجود پدیده تحمل تا حدود زیادی متفاوت می‌باشد.

عدم تعادل در الکترولیت‌ها اغلب نیاز به تصحیح داشته و جهت درمان هیپوگلیسمی و کتواسیدوز ناشی از تغییرات متابولیک، از تجویز گلوکز بهره گرفته می‌شود. تیامین برای پیشگیری از سندرم ورنیکه ـ کورساکوف استفاده می‌شود. در بیماران الکلیک که دهیدره هستند و استفراغ می‌کنند، همچنین باید از محلول‌های الکترولیتی، بهره گرفت. در صورت وجود استفراغ‌های شدید باید تا زمان طبیعی‌شدن عملکرد کلیه، مقادیر فراوان پتاسیم، به بیمار تجویز کرد.

## درمان سندرم ترک الکل

قطع ناگهانی الکل در فرد وابسته به الکل، باعث ایجاد سندرمی با علائم مشخصه، تحریکات حرکتی، اضطراب، بی‌خوابی و کاهش آستانه تشنج می‌گردد. شدت سندرم معمولاً وابسته به دوز و طول مدت مصرف الکل می‌باشد. هر چند بسیاری از دیگر داروهای آرام‌بخش و یا فاکتورهای همراه (مانند دیابت، آسیب‌ها) می‌توانند تا حد زیادی این علائم را تعدیل نمایند. در خفیف‌ترین موارد این سندرم، افزایش فشارخون و فشار نبض، ترمور، اضطراب و بی‌خوابی طی ۶ تا ۸ ساعت پس از قطع مصرف الکل، بروز می‌نماید (شکل ۲-۲۳). این اثرات معمولاً به مدت کمتر از ۲-۱ روز اول پس از قطع مصرف می‌باشد اگر چه که برخی از این علایم نظیر اضطراب و اختلالات خواب در مقیاسی خفیف‌تر حتی به مدت چندین ماه ادامه می‌یابد. در بعضی از بیماران علائم سندرم محرومیت، بسیار شدیدتر است و بعضی در معرض خطر توهم الکلی تشنج طی ۵-۱ روز اول پس از قطع مصرف قرار دارند. قطع مصرف الکل یکی از شایع‌ترین علل تشنج در بزرگسالان می‌باشد. طی چند روز بعد، ممکن است حالتی تحت نام سندرم دلیریوم ترمنس (که با دلیریوم، تحریک‌پذیری، ناپایداری در سیستم عصبی، تب با درجه پائین و تعریق مشخص می‌شود) در فرد ایجاد شود.

مهم‌ترین اهداف درمانی در دوره محرومیت از الکل، پیشگیری از ایجاد صرع، هذیان و آریتمی می‌باشد. بازگرداندن توازن پتاسیم، منیزیوم و فسفر در بدن، در صورت طبیعی‌بودن عملکرد کلیه، باید سریعاً انجام شود. تیامین در تمام بیماران تجویز می‌گردد. بیمارانی که دچار انواع خفیف سندرم محرومیت از الکل هستند، بیش از این نیازی به درمان دارویی ندارند.

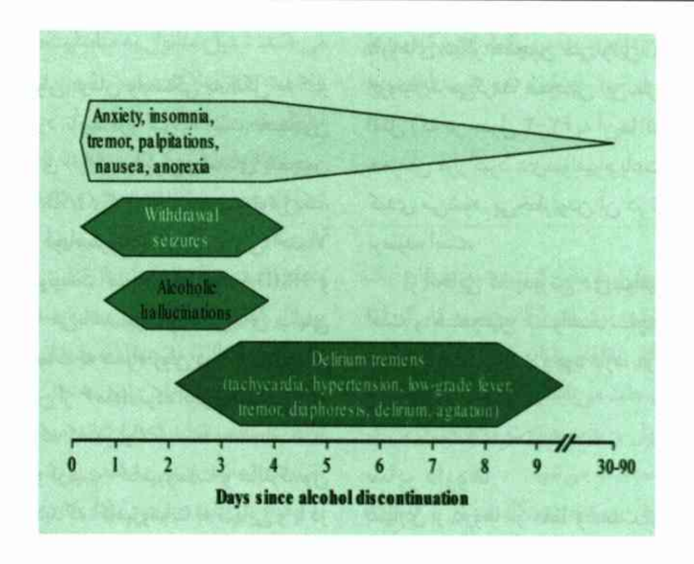
درمان اختصاصی موارد شدید، شامل انجام دو اصل اساسی می‌باشد: جایگزین نمودن یک داروی آرام‌بخش ـ خواب‌آور طولانی مدت و سپس کاهش دوز تدریجی آن[1] می‌باشد. امروزه با توجه به حاشیه امنیت وسیع‌تر بنزودیازپین‌ها، این داروها ارجح می‌باشند. از آنجایی که بسیاری از بنزودیازپین‌ها از وقوع علائم محرومیت، پیشگیری می‌نمایند، انتخاب یک داروی اختصاصی از این گروه، به خواص و فارماکوکینتیک و ملاحظات اقتصادی آن دارو، بستگی دارد. بنزودیازپین‌های طولانی مدت از جمله کلردیازپوکساید، و دیازپام از این مزیت برخوردار هستند که تعداد دوز تجویز آن‌ها کمتر است. چرا که حذف آهسته متابولیت‌های فارماکولوژیک فعال این داروها، باعث ایجاد یک کاهش دوز تدریجی[2] می‌گردد. از معایب استفاده از این داروهای بلند مدت، تجمع متابولیت‌های فعال آنها، به ویژه در بیماران با اختلال عملکرد کبدی آن‌ها می‌باشد. داروهای کوتاه اثر همچون **لورازپام** و **اکسازپام**، به سرعت به متابولیت‌های غیر فعال محلول در آب تبدیل می‌شوند و به همین جهت تجمع نمی‌یابند. لذا از داروهای کوتاه اثر در درمان سندرم محرومیت از الکل در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی استفاده می‌شود. در موارد خفیف و متوسط، تجویز بنزودیازپین‌ها به صورت خوراکی و در موارد شدید، به صورت تزریقی صورت می‌پذیرد.

پس از درمان حاد سندرم محرومیت از الکل، داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور طی دوره‌ای چند هفته‌ای به تدریج قطع می‌شوند. سم‌زدایی کامل الکلیسم، ظرف چند روز اول حاصل نمی‌شود بلکه چندین ماه زمان لازم است تا فعالیت دستگاه اعصاب مرکزی به ویژه خواب، به وضعیت طبیعی باز گردد.

## درمان الکلیسم

پس از سم‌زدایی، اولین درمان وابستگی به الکل در بیماران بستری و سرپایی، درمان روانی ـ اجتماعی افراد می‌باشد.

1- Tapering
2- Built-in tapering effect




**شکل ۲-۲۳.** مراحل مختلف حوادث پس از سندرم قطع مصرف. از اولین علایم و نشانه‌هایی که ایجاد می‌شود، ترمور، اضطراب و بی‌خوابی، تپش قلب، تهوع و بی‌اشتهایی و حتی در موارد شدید توهم و تشنج می‌باشد. دیلیریوم ترمنس طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از قطع مصرف الکل ایجاد می‌شود. علائم اولیه (اضطراب، بی‌خوابی و غیره) به مدت چندین ماه پس از قطع مصرف الکل به طول می‌انجامد.

اختلالات افسردگی و اضطرابی از مشکلات روان‌پزشکی هستند که به طور شایع همراه با الکلیسم وجود دارند. در صورت عدم درمان احتمال بازگشت مجدد بیماری پس از درمان سم‌زدایی آن وجود دارد. درمان دارویی و مشاوره‌ای میزان عود این گونه اختلالات را در بیماران الکلیک کاهش می‌دهد.

سه داروی دیسولفیرام[1]، نالتروکسون[2] و آکامپروسات[3]، به عنوان درمان‌های کمکی در وابستگی به الکل، مورد تائید FDA قرار گرفته‌اند.

## نالتروکسون

نالتروکسان، یک آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی و نسبتاً فعال می‌باشد که اثر گیرنده‌های $\mu$ (مو) را مهار می‌نماید (فصل ۳۱ را ببینید). اولین بار مطالعات انجام شده در مدل‌های حیوانی، وجود ارتباط میان اپیوئیدها و الکل را متذکر شدند. به طوری که تزریق مقادیر کم اوپیوئیدها، باعث افزایش میزان نوشیدن الکل و تجویز آنتاگونیست‌های آنها باعث مهار نوشیدن الکل گردید.

تجویز نالترکسون، هم به تنهایی و هم در کنار مشاوره رفتاری در بسیاری از آزمون‌های کوتاه مدت (۱۲ تا ۱۶ هفته) و همراه با گروه کنترل، باعث کاهش جستجوگری (ولع مصرف) الکل (به ویژه در بیمارانی که پذیرش خوبی نسبت به نالترکسون دارند) و به دنبال آن کاهش موارد عود نوشیدن و وابستگی به الکل شده است. نالتروکسان از طرف FDA در درمان وابستگی به الکل، مورد تأیید قرار گرفته است.

نالترکسون معمولاً با دوز خوراکی ۵۰mg یک بار در روز، در درمان الکلیسم به کار گرفته می‌شود. همچنین فرمولاسیون آهسته‌رهش آن که به صورت تزریق IM و هر ۴ هفته تجویز می‌شود، نیز مفید می‌باشد. مصرف دارو می‌تواند عوارض کبدی وابسته به دوز داشته باشد و استفاده از آن در بیماران الکلی با سطوح اندکی غیرطبیعی فعالیت آمینوترانسفرازهای سرم، باید با احتیاط صورت پذیرد. از آن جایی که هر دو داروی نالترکسون و دی‌سولفیرام، دارای عوارض بالقوه خطرناک کبدی می‌باشند، لذا باید از مصرف همزمان دو دارو، اجتناب نمود. تجویز نالترکسون به بیمارانی که دچار وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها هستند، باعث ایجاد سندرم حاد محرومیت الکل بسیار شدیدی می‌گردد. لذا بیماران باید قبل از آغاز درمان با نالترکسون، از اپیوئیدها پاک شده باشند. نالترکسون، همچنین اثرات درمانی ضددردی دوزهای معمول اوپیوئیدها را نیز مهار کند.

1- Disulfiram
2- Naltrexone
3- Acamprosate

## آکامپروسات

آکامپروسات، سال‌ها به عنوان درمان وابستگی به الکل به کار می‌رفته و توسط FDA مورد تأیید قرار گرفته است. همچون اتانول، آکامپروسات نیز دارای اثرات مولکولی متعددی همچون اثر بر سیستم‌های GABA، گلوتامات، سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و گیرنده‌های دوپامینرژیک می‌باشد. ولی احتمالاً مهم‌ترین تأثیر آن، آنتاگونیست ضعیف گیرنده NMDA و فعال‌کننده گیرنده $GABA_A$ می‌باشد. در کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در اروپا، آکامپروسات به همراه روان درمانی، عودهای کوتاه مدت و بلند مدت (بیش از ۶ ماه)، ترک الکل را کاهش داده است. در یک کارآزمایی بزرگ که در ایالات متحده انجام شد، آکامپروسات با نالترکسون و ترکیب آکامپروسات و نالترکسون (مطالعه ترکیبی) مقایسه گردید که آکامپروسات به تنهایی و یا در ترکیب با نالترکسون اثرات مهم معناداری از خود نشان نداد.

آکامپروسات به صورت ۲-۱ قرص با پوشش روده‌ای (انتریک) با دوزهای ۳۳۳mg و سه بار در روز تجویز می‌گردد. از قابلیت جذب کمی برخوردار است و علاوه بر این غذا نیز میزان جذب آن را کاهش می‌دهد. آکامپروسات به طور گسترده‌ای انتشار می‌یابد و از طریق کلیه‌ها دفع می‌گردد. هیچ گونه تداخل دارویی ندارد. از مهم‌ترین عوارض جانبی آن، می‌توان به عوارض گوارشی (تهوع، استفراغ و اسهال) و راش‌های پوستی اشاره نمود. این دارو نباید در بیماران با نارسایی شدید کلیه، تجویز شود.

## دی‌سولفیرام

دی‌سولفیرام، باعث احساس ناخوشی شدید در فردی می‌شود که الکل می‌نوشد. تجویز دی‌سولفیرام به تنهایی در افرادی که واقعاً مصرف الکل طی دوران ترک را قطع کرده‌اند، تأثیرات اندکی دارد، ولی در صورت نوشیدن الکل در افرادی که دی‌سولفیرام مصرف کرده‌اند، پس از چند دقیقه باعث بروز علائمی چون، گرم و سردشدن[1]، سردرد ضربان‌دار، تهوع، استفراغ، تعریق، کاهش فشارخون و گیجی می‌گردد. این علائم ممکن است ۳۰ دقیقه در موارد خفیف و بیش از چند ساعت در موارد شدید، ادامه پیدا کند. دی‌سولفیرام با مهار آنزیم آلدئید دهیدروژناز، باعث تجمع استالدئید ناشی از متابولیسم معمول الکل می‌گردد.

دی‌سولفیرام به سرعت و تقریباً به تمامی از دستگاه گوارش جذب می‌شود. به همین دلیل جهت بروز کامل اثرات آن به دوره‌ای ۱۲ ساعته نیاز می‌باشد. سرعت حذف آن کم است و به همین جهت ممکن است اثرات آن تا چند روز پس از مصرف آخرین دوز، باقی بماند. این دارو باعث مهار متابولیسم بسیاری از داروهای دیگر همچون فنی‌توئین، ضدانعقادهای خوراکی و ایزونیازید می‌گردد. همچنین این دارو همراه با داروهای محتوی الکل (که در جدول ۳-۶۳ به آن‌ها اشاره شده است) مورد مصرف همزمان قرار گیرد. دی‌سولفیرام باعث افزایش مختصر آنزیم‌های کبدی می‌شود. بی‌خطربودن آن در تجویز طی حاملگی به اثبات نرسیده است.

از آنجایی که پذیرش دی‌سولفیرام از سوی بیماران ضعیف است و همچنین شواهد ناچیزی از اثرات مفید آن در کارآزمایی‌های بالینی وجود دارد، در حال حاضر، دی‌سولفیرام دیگر تجویز نمی‌گردد.

## سایر داروها

بسیاری از داروها در حفظ وضعیت ترک و کاهش ولع مصرف در الکلیسم مزمن اثرات مفیدی نشان داده‌اند، هر چند هیچکدام تا به امروز تأییدیه از FDA دریافت نکرده‌اند. چنین داروهایی شامل اوندان‌سترون[2]، یک آنتاگونیست گیرنده سروتونینین $5\text{-}HT_3$ (فصول ۱۶، ۶۲ را ببینید)؛ توپیرامات، دارویی که در صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه و پارشیال کاربرد دارد (فصل ۲۴ را ببینید)؛ بکلوفن، یک آنتاگونیست گیرنده $GABA_B$ با کاربرد به عنوان ضد اسپاسم (فصل ۲۷ را ببینید)، می‌باشند. براساس شواهدی که از سیستم‌های مدلی به دست آمده است، تلاش‌ها را به سمت به کارگیری عوامل تنظیم‌کننده گیرنده‌های کانابینوئیدی $CB_1$، گیرنده‌های فاکتور رهاکننده کورتیکوتروپین (CRF)، گیرنده‌های سیستم گابا و همچنین بسیاری اهداف احتمالی دیگر، معطوف نموده است. ریمونابانت، یک آنتاگونیست گیرنده $CB_1$ می‌باشد که به نظر می‌رسد، رفتارهای وابسته به الکل در مدل‌های حیوانی را سرکوب می‌نماید و در بسیاری از کارآزمایی‌های بالینی الکلیسم به کار گرفته شده است.

## ■ فارماکولوژی سایر الکل‌ها

سایر الکل‌های مرتبط با اتانول، از کاربرد گسترده‌ای به عنوان حلال‌های صنعتی برخوردار هستند و هر از چند گاهی باعث ایجاد مسمومیت‌های شدیدی می‌شوند. **متانول** و **اتیلن‌گلیکول**، دو علت شایع این مسمومیت‌ها می‌باشند. ایزوپروپیل الکل (ایزوپروپرانول، الکل مورد استفاده جهت شستشو) الکل دیگری است که گاهی اوقات زمانی که اتانول در دسترس نباشد مورد

1- Flushing
2- Ondansetron

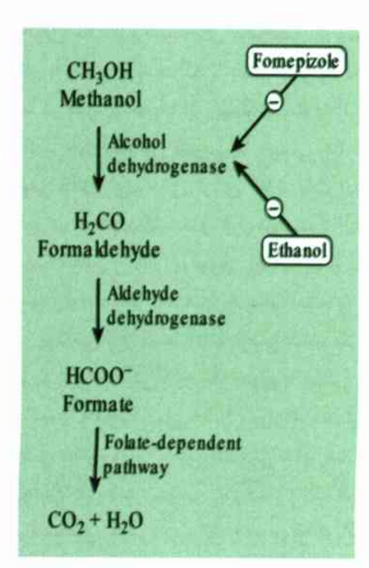
سوءمصرف قرار می‌گیرد. این ماده سبب بروز کما، تحریک معدی - روده‌ای، تهوع و استفراغ می‌شود. اما این دارو سبب آسیب به شبکیه و یا کلیه نمی‌شود.

## متانول[1]

متانول (متیل‌الکل، الکل چوب) به طور گسترده به عنوان یک محلول تجاری در صنایع تولید ترکیبات ارگانیک، به کار گرفته می‌شود. مصارف خانگی الکل به طور شایع به صورت ترکیبات شوینده و شیشه و الکل‌های جامد می‌باشد. مصرف تصادفی آن با خوردن ترکیبات حاوی متانول و یا به صورت ماده جایگزین در افراد الکلی، باعث ایجاد مسمومیت می‌شود.

متانول با جذب از طریق پوست، دستگاه تنفس و دستگاه گوارش در محتوی آب بدن منتشر می‌شود. اولین مکانیسم حذف متانول از بدن با اکسیداسیون آن به فرمالدئید، اسید فرمیک و $CO_2$ حاصل می‌شود (شکل ۳-۲۳).

میانگین دوز کشنده متانول در میان حیوانات از تنوع بسیار زیادی برخوردار است. به نظر می‌رسد حساسیت انسان‌ها به مسمومیت با متانول، از تولید فورمات و فرمالدهید ناشی شود تا متانول به تنهایی و یا فرماآلدهید که متابولیت واسطه‌ای آن




شکل ۳-۲۳. متانول توسط الکل دهیدروژناز و آلدئید دهیدروژناز به متابولیت‌های سمی فرمالدئید و فورمات، تجزیه می‌شود. با مهار الکل دهیدروژناز، اتانول و فومپیزول، تشکیل متابولیت‌های سمی را کاهش می‌دهند.

می‌باشد. تبدیل متانول به متابولیت‌های سمی نسبتاً آهسته بوده و جهت بروز علائم سمیت شدید در حدود ۳۰-۶ ساعت زمان نیاز است.

یافته‌های فیزیکی مسمومیت با متانول در مراحل اولیه بسیار غیراختصاصی و شامل مستی و گاستریت و احتمالاً افزایش گپ اسمولار است (فصل ۵۸ را ببینید) می‌باشند. در موارد شدید، ممکن است بوی فرمالدئید از تنفس و یا ادرار فرد استشمام شود. پس از کمی تأخیر بارزترین مشخصه مسمومیت با متانول، یعنی اختلالات بینائی، به همراه اسیدمتابولیک آنیون گپ رخ می‌دهد. اختلال بینائی، به طور رایج به حالت "مثل بودن در یک طوفان برف" توصیف شده که می‌تواند سبب کوری هم شود. گاهی تغییرات شبکیه چشم مشاهده می‌شود که این مرحله معمولاً دیر به وقوع می‌پیوندد. وجود برادی‌کاردی، کمای طول کشیده، تشنج و اسیدوز پایدار همگی به نفع پیش‌آگهی بد می‌باشند. علت مرگ در اغلب موارد ایست ناگهانی تنفسی می‌باشد. غلظت متانول سرم به میزان بیش از ۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر درمان را الزامی می‌کند و غلظت بیش از ۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر به اندازه کافی خطرناک بود و نیازمند انجام همودیالیز می‌باشد. اندازه‌گیری سطح فورمات سرم بهترین نشانگر در پاتولوژی بالینی است اما خیلی در دسترس نیست.

اولین قدم در درمان مسمومیت با متانول، در همه وضعیت‌های بحرانی مسمومیت، حمایت تنفسی می‌باشد. سه راه اختصاصی برای درمان مسمومیت شدید با متانول معمول می‌باشد: سرکوب متابولیسم الکل توسط آنزیم الکل دهیدروژناز که به تولید محصولات سمی می‌انجامد، همودیالیز جهت افزایش تسریع خروج متانول و متابولیت‌های سمی آن و قلیایی‌کردن خون جهت مقابله با اسیدوز متابولیک.

الکل دهیدروژناز، آنزیم عمده‌ای است که در کبد وظیفه اکسیداسیون متانول را برعهده دارد (شکل ۳-۲۳). **فومپیزول**[2] که یک مهار کننده الکل دهیدروژناز می‌باشد جهت درمان مسمومیت با متانول و اتیلن گلیکول به تأیید رسیده است. این دارو به صورت وریدی و در قالب دوز بارگیری ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم و به دنبال آن ۱۰ میلی‌گرم در کیلوگرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۴۸ ساعت و سپس ۱۵ میلی‌گرم در کیلوگرم (تا وقتی که سطح متانول سرم به کمتر از ۳۰-۲۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر برسد) تجویز می‌شود. با توجه به شواهد موجود مبنی بر اینکه فومپیزول متابولیسم خود را از طریق القاء سیتوکروم P450 فعال می‌کند لذا پس از ۴۸ ساعت بایستی دوزاژ را افزایش داد. بیمارانی

1- Methanol 2- Fomepizole

که همودیالیز می‌کنند فومپیزول را با دفعات بیشتری مصرف می‌کنند (۶ ساعت پس از دوز بارگیری و پس از آن هر ۴ ساعت). به نظر می‌رسد که فومپیزول برای مصرف در مدت کوتاه بی‌خطر باشد و جهت درمان مسمومیت با متانول و یا اتیلن‌گلیکول تجویز می‌شود. رایج‌ترین عارضه جانبی شامل سوختگی در محل انفوزیون، تهوع و سرگیجه می‌باشد. اتانول وریدی جایگزینی برای فومپیزول می‌باشد. تمایل اتانول به آنزیم الکل دهیدروژناز نسبت به متانول بیشتر است و به همین جهت اشباع آنزیم به وسیله اتانول مانع تشکیل فرمات می‌شود. اتانول، اغلب به صورت تجویز داخل وریدی در درمان مسمومیت‌های متانول و اتیلن‌گلیکول، کاربرد دارد. متابولیسم وابسته به دوز اتانول و تنوعات موجود در متابولیسم الکل، دو عاملی است که کنترل غلظت اتانول خون را جهت اطمینان یافتن از غلظت مناسب الکل، ایجاب می‌نماید.

در مسمومیت‌های شدید می‌توان از همودیالیز (که در فصل ۵۸ مورد بحث قرار گرفته) برای حذف متانول و فورمات از جریان خون استفاده نمود. دو ارزیابی اساسی دیگر نیز معمولاً انجام می‌شود. به علت اسیدوز متابولیک شدید ناشی از مسمومیت با متانول، اغلب درمان با بی‌کربنات، ضروری می‌باشد. از آنجایی که سیستم‌های وابسته به فولات، عمدتاً مسوول اکسیداسیون اسید فولیک به $CO_2$ در انسان می‌باشند (شکل ۳-۲۳)، تجویز اسید فولیک و اسید فولینیک به بیماران دچار مسمومیت با متانول احتمالاً سودمند باشد هر چند که این امر تاکنون، کاملاً مورد مطالعه بالینی قرار نگرفته است.

## اتیلن گلیکول[1]

الکل‌های پلی‌هیدریک مانند اتیلن گلیکول ($CH_2OHCH_2OH$)، به عنوان حلال‌های صنعتی، در ترکیب ضد یخ جهت تعدیل دما، مورد استفاده قرار می‌گیرند. اغلب مواقع، کودکان و حیوانات به علت مزه شیرین این ماده جذب آن می‌شوند و بعضی مواقع نیز به عنوان جایگزین اتانول یا در بعضی دیگر از موارد جهت خودکشی، مورد مصرف قرار می‌گیرد. هر چند اتیلن گلیکول، خود بی‌خطر است و توسط کلیه دفع می‌شود ولی به محصولات سمی چون آلدئیدها و اگزالات، متابولیزه می‌شود.

طی مصرف بیش از حد اتیلن گلیکول، سه مرحله به وقوع می‌پیوندد. در چند ساعت اولیه پس از مصرف، مرحله‌ای از برانگیختگی گذرا و به دنبال آن سرکوب و افت دستگاه اعصاب مرکزی روی می‌دهد. بعد از یک تأخیر ۴ تا ۱۲ ساعته، تجمع متابولیت‌های اسیدی و لاکتات منجر به ایجاد اسیدوز متابولیک شدید می‌گردد. در نهایت، رسوب اگزالات در توبول‌های کلیوی باعث نارسایی کلیوی تأخیری می‌شود. کلید تشخیص مسمومیت با اتیلن گلیکول، وجود اسیدوز آنیون گپ، اسمولار گپ و کریستال‌های اگزالات در ادرار بیماری است که علائم بینایی ندارد.

مانند مسمومیت با متانول، در اینجا نیز فومپی‌زول درمان استاندارد مسمومیت با اتیلن گلیکول به شمار می‌رود. همان‌طور که از پیش در رابطه با مسمومیت با متانول اشاره شد، تجویز داخل وریدی فومپیزول، بلافاصله آغاز و تا زمان رسیدن سطح خونی اتیلن گلیکول به زیر حد آستانه سمی (۲۰-۳۰mg/dL) ادامه می‌یابد. تجویز اتانول به صورت وریدی جایگزینی مناسب برای فومپیزول در مسومیت با اتیلن‌گلیکول است. همودیالیز به طور مؤثری اتیلن گلیکول و متابولیت‌های سمی آن را خارج نموده و در بیمارانی که غلظت سرمی اتیلن گلیکول در آنها بیش از ۵۰mg/dL بوده و یا دچار اسیدوز متابولیک و نارسایی کلیه شدیدی شده‌اند، توصیه می‌شود تا همودیالیز انجام شود. فومپیزول نیاز به همودیالیز را به ویژه در بیمارانی که عملکرد کلیوی کاملی داشته و یا اسیدوز خفیفی دارند، کاهش می‌یابد.

### پاسخ مطالعه مورد

این مرد جوان علایم و نشانه‌های مشخصی از مسمومیت حاد با الکل را نشان می‌دهد که با غلظت خونی الکل تأیید می‌شود. ما در مورد اینکه آیا این بیمار نسبت به اثرات الکل تحمل دارد یا خیر اطلاعی نداریم اما بایستی اشاره کرد که غلظت خونی اتانول وی برای فردی که نسبت به اتانول تحمل ندارد در محدوده کشنده‌ای قرار دارد. مرگ احتمالاً به دلیل سرکوب تنفس و قلبی و عروقی (که با پنومونیت ناشی از آسپیراسیون محتویات استفراغ همراه است) و پیش از درمان‌های پزشکی رخ خواهد داد. درمان مسمومیت حاد با الکل شامل درمان حمایتی از جریان هوایی، تنفس و گردش خون می‌باشد (ABC، فصل ۵۸ را ببینید). دسترسی به تجویز وریدی دکستروز و تیامین همچون سایر الکترولیت‌ها و ویتامین‌ها بایستی صورت پذیرد. در صورتی که فرد جوانی از پیش مراقبت‌های خاص پزشکی را به موقع دریافت کرده باشد، مراقبت‌های حمایتی در مورد وی بیشتر مؤثر خواهد بود و در صورت بهبودی بیمار مراقبت از وی در برابر علائم و نشانه‌های ناشی از سندرم قطع مصرف بسیار بااهمیت است.

1- Ethylene glycol



## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| DrUGs FOr THe TreaTmenT OF acUTe alcOHOl WiTHDrawal sYnDrOme (SEE ALSO CHAPTER 22 FOR OTHER BENZODIAZEPINES) | |
| Chlordiazepoxide HCl | Generic, Librium |
| Diazepam | Generic, Valium |
| Lorazepam | Generic, Ativan |
| Oxazepam | Generic, Serax |
| Thiamine HCl | Generic |

| Generic name | available as |
|---|---|
| DrUGs FOr THe PrevenTiOn OF alcOHOl abUse | |
| Acamprosate calcium | Generic, Campral |
| Disulfiram | Generic, Antabuse |
| Naltrexone HCl | Generic, Vivitrol, ReVia |
| DrUGs FOr THe TreaTmenT OF acUTe meTHanOl Or eTHYlene GlYcOl POisOninG | |
| Ethanol | Generic |
| Fomepizole | Generic, Antizol |

**خلاصه: الکل‌ها و داروهای مرتبط**

| زیرگروه | مکانیسم اثر | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، عوارض و تداخلات |
|---|---|---|---|
| **الکل‌ها** | | | |
| • اتانول | اثرات چندگانه بر گیرنده‌های ناقلین عصبی، کانال‌های یونی، و مسیرهای پیام‌رسانی | پادزهر در مسمومیت‌های متانول و اتیلن گلیکول | متابولیسم درجه صفر، مدت اثر به دوز بستگی دارد. عوارض: به صورت حاد، تضعیف CNS و تنفس؛ به طور مزمن به بسیاری از دستگاه‌ها آسیب می‌زند از جمله کبد، پانکراس، دستگاه گوارش، و دستگاه عصبی مرکزی و محیطی. تداخلات: القای CYP2E1. افزایش تبدیلات استامینوفن به متابولیت سمی |
| • متانول: مسمومیت با آن منجر به افزایش سطوح سمی فورمات و به دنبال آن بروز اختلالات بینایی، کما، تشنج، اسیدوز ناشی از نارسایی تنفسی می‌گردد. | | | |
| • اتیلن گلیکول: مسمومیت با آن باعث ایجاد آلدئید سمی و اکسالات شده و متعاقباً آسیب کلیوی و اسیدوزیس شدید می‌شود. | | | |
| **داروهایی که در ترک الکل حاد کاربرد دارند** | | | |
| • بنزودیازپین‌ها | | | فصل ۲۲ را ببینید. |
| • (برای مثال کلرودیازپوکساید، دیازپام و لورازپام) | آگونیست گیرنده BDZ که فعالیت گابا با واسطه $GABA_A$ را تسهیل می‌نماید. | پیشگیری و درمان سندرم حاد محرومیت از اتانول | |
| • تیامین (ویتامین $B_1$) | ویتامین ضروری جهت سنتز کوانزیم تیامین پیروفسفات | تجویز برای بیمارانی که مشکوک به الکلیسم هستند (کسانی که دچار مسمومیت حاد با الکل یا سندرم محرومیت از الکل شده‌اند) برای پیشگیری از سندرم ورنیکه کورساکف | به صورت وریدی تجویز می‌شود. سمیت: ندارد. تداخلات: ندارد. |

خلاصه: الکل‌ها و داروهای مرتبط (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، عوارض و تداخلات |
|---|---|---|---|
| **داروهایی که در الکلیسم مزمن کاربرد دارند** | | | |
| • نالترکسون | آنتاگونیست رقابتی غیرانتخابی گیرنده اوپیوئیدی | کاهش خطر عود در افراد الکلیسم | به اقسام خوراکی و فرمولاسیون‌های طولانی‌اثر تزریقی در دسترس می‌باشد. سمیت: اثرات گوارشی و مسمومیت کبدی؛ باعث ایجاد واکنش‌های سندرم قطع مصرف در افرادی که وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها دارند، می‌شود و از اثرات ضد درد اوپیوئیدها، پیشگیری می‌کند. |
| • آکامپروسات | آنتاگونیست کمتر شناخته شده گیرنده NMDA و آگونیست $GABA_A$ | کاهش خطر عود در افراد مبتلا به الکلیسم | سمیت: اثرات گوارشی و راش |
| • دی‌سولفیرام | مهار آلدئید دهیدروژناز، ایجاد تجمع آلدئیدی طی هضم اتانول | مانع بازگشت در افراد مبتلا به الکلیسم می‌شود | سمیت: به خودی خود اثرات کمی دارد ولی همراه با اتانول منجر به گرگرفتگی، سردرد، تهوع، استفراغ و کاهش فشار خون می‌شود |
| **داروهایی که در درمان مسمومیت حاد با متانول یا اتیلن گلیکول کاربرد دارند** | | | |
| • فومپیزول | مهار الکل دهیدروژناز، جلوگیری از تبدیل متانول و اتیلن گلیکول به متابولیت‌های توکسیک | مسمومیت‌های متانول و اتیلن گلیکول | داروهای یتیم. سمیت: سردرد، تهوع، سرگیجه، واکنش‌های نادر آلرژیک |
| • اتانول: تمایل بیشتری به الکل دهیدروژناز دارد، جهت کاهش متابولیسم متانول و اتیلن گلیکول به محصولات سمی، مصرف می‌شود. | | | |



# داروهای ضد تشنج

## مطالعه مورد

خانمی ۲۳ ساله جهت دریافت مشاوره در رابطه با داروهای ضد صرعی که دریافت می‌کند، به مطب پزشک مراجعه می‌نماید. ۷ سال قبل وی یک بار در خانه دچار حمله تشنج تونیک - کلونیک (GCTS) ژنرالیزه شده است. زمانی که بلافاصله وی را به اورژانس رسانده‌اند، وی هوشیار بوده است و از سردرد شکایت داشته است. نورولوژیست معالج وی جهت وی داروی لوتیراستام، ۵۰۰ میلی‌گرم، دو بار روزانه تجویز می‌نماید. چهار روز بعد، EEG، موج‌های تیز معدودی را در ناحیه تمپورال راست، نشان داد. MRI، طبیعی بود. ۱ سال بعد از این پریود، EEG مجدد، وضعیت مشابهی را نشان می‌داد. پزشک وی، دوز لوتیراستام را به تدریج تا میزان ۱۰۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز افزایش داد. بیمار هیچ عارضه جانبی ناشی از دوز دارو نشان نداد. در سن ۲۱ سالگی، وی بار دیگر زمانی که دانشکده بود، دچار یک حمله GTCS دیگر شد. طی گفتگو با یکی از هم‌اتاقی‌های وی مشخص شد، وی اخیراً ۲ بار دچار حملات کاهش سطح هوشیاری شده است که ۲-۱ دقیقه به طول انجامیده و حرکات ملچ‌ملچ لب‌ها نیز وجود داشته است (تشنج‌های کمپلکس پارشیال)، تکرار EEG مؤید امواج نیزه‌ای تصادفی در ناحیه تمپورال راست بود. چه استراتژی محتمل و ممکنی می‌تواند در کنترل علائم این بیمار به کار رود؟

حدود یک درصد جمعیت جهان مبتلا به صرع می‌باشند. حملات صرع، پس از سکته‌های مغزی، دومین اختلال شایع نورولوژیک محسوب می‌شوند. اگر چه درمان‌های استاندارد، موفق به کنترل نزدیک به ۸۰ درصد این بیماران می‌گردد ولی هنوز میلیون‌ها انسان (تنها ۵۰۰/۰۰۰ نفر در ایالات متحده) از این بیماری رنج می‌برند. صرع یک کمپلکس علامتی غیر همگون به صورت یک اختلال مزمن همراه با حملات مکرر تشنج می‌باشد. تشنج در واقع اپیزودهای کوتاه مدتی از اختلال عملکرد مغزی است که از تخلیه غیرطبیعی نورون‌های مغزی ناشی می‌گردد. علل تشنج بسیار است به طوری که طیف وسیعی از بیماری‌های نورولوژیک از عفونت گرفته تا نئوپلاسم و یا آسیب‌های جمجمه ممکن است در ایجاد این حملات نقش داشته باشند. در بعضی از زیر گروه‌ها، وراثت، فاکتور غالب بوده است. اخیراً مشخص شده است، نقایص منفرد ژنی، که اغلب در نواحی غالب ژن‌هایی ایجاد می‌شود که مسؤول کدکردن کانال‌های وابسته به ولتاژ یا گیرنده‌های $GABA_A$ می‌باشند، در ایجاد پاره‌ای از صرع‌های ژنرالیزه فامیلیال نقش دارند. معمولاً یک خانواده سندرم چندگانه صرعی نظیر تب ناشی از تشنج، حملات ابسنس و تشنج میوکلونیک نوزادان را نشان دهند. تشریح این مورد شامل پاسخ به مفهوم پرسش‌های مربوط به درمان می‌باشد.

داروهایی که در این فصل مورد بحث قرار گرفته‌اند، هم در بیماران مبتلا به تشنج‌های ناشی از تب و هم در تشنج‌های ناشی از ناخوشی‌های حاد همچون مننژیت، به کار گرفته می‌شوند. واژه "صرع" تنها زمانی به این حملات تشنجی اطلاق می‌شود که این حملات مزمن شده و به طور مکرر روی دهند. حملات تشنج ممکن است طی اختلالات مسمومیت یا متابولیک حاد روی دهند. در این موارد، درمان باید با هدف آن اختلال خاص، صورت پذیرد. که برای مثال می‌توان به هیپوکالمی اشاره نمود. عموماً، روش‌های درمان انواع صرع به طبقه‌بندی آنها بستگی دارد.

جدول ۱-۲۴ طبقه‌بندی انواع صرع

| |
|---|
| **صرع‌های پارشیال** |
| صرع‌های پارشیال ساده |
| صرع‌های پارشیال کمپلکس |
| صرع‌های پارشیال ژنرالیزه شونده ثانویه |
| **صرع ژنرالیزه** |
| صرع‌های تونیک ـ کلونیک جنرالیزه (گراندمال) |
| صرع‌های ابسنس (پیتیت‌مال) |
| صرع‌های تونیک |
| صرع‌های آتونیک |
| صرع‌های کلونیک و میوکلونیک |
| اسپاسم‌های شیرخوارگی[1] |

۱. بیش از آنکه یک نوع صرع خاص باشد به عنوان یک سندرم اپی‌لپتیک شناخته می‌شود؛ داروهای مؤثر در اسپاسم‌های شیرخوارگی، جداگانه بررسی می‌شوند.

## پیشرفت‌های دارویی در درمان صرع

برای یک مدت طولانی تصور می‌شد که تنها یک **داروی ضدصرعی (AED)** قادر به درمان همه انواع صرع می‌باشد. ولی علل صرع از تنوع بسزایی برخوردار است. عوامل ژنتیکی، نقایص تکاملی و عفونی، تروما، نئوپلاسم و فرآیندهای دخیل در بیماری‌های دژنراتیو، ممکن است همگی در پیدایش حملات صرع نقش داشته باشند. امروزه درمان‌های دارویی ارتباط چندانی با عامل ایجاد صرع ندارد ولی در عوض تا حدودی وابسته به نوع صرع می‌باشند (جدول ۱-۲۴). مثال واضح این موارد، صرع‌های ابسنس از صرع‌های ژنرالیزه می‌باشد. مشخصه اصلی این نوع صرع در نوار انسفالوگرام، نمای نیزه و موج با فرکانس ۳-۲ هرتز می‌باشد. این نوع صرع به خوبی به اتوسوکساماید و والپروات پاسخ می‌دهد ولی به وسیله داروهایی چون فنی‌توئین و کاربامازپین تشدید می‌گردد. با به کارگیری مدل‌های حیوانی، می‌توان داروهای مؤثر بر صرع ابسانس را تعیین نمود. در این مدل‌ها، با ایجاد صرع کلونیک در موش‌های کوچک آزمایشگاهی، موش‌های بزرگ صحرایی یا موش‌های جهش یافته توسط تزریق **پنتیلن تترازول**[1]، الگویی شبیه صرع‌های ابسنس در انسان (به همین دلیل جهش یافته‌های لتارژیک، "حواس پرت"[2] یا "تلوتلوخور"[3] نامیده می‌شوند) به دست می‌آید. در مقابل آزمون تحریکات الکتریکی فوق‌العاده بالا[4] با سرکوب فاز تونیک، داروهایی چون فنی‌توئین، کاربامازپین و لاموتریژین را معرفی می‌نماید که علیه بسیاری از انواع صرع‌های ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک و صرع‌های کمپلکس پارشیال مؤثر می‌باشند. به کارگیری آزمون تحریکات الکتریکی فوق‌العاده بالا به عنوان یک غربالگر عمده و اولیه داروهای جدید، موجب شناسایی داروهایی با مکانیسم عمل مشترک همچون غیر فعال‌سازی طولانی مدت‌کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ، گردیده است (فصل ۱۴ را ببینید). صرع‌های لیمبیک القاء شده توسط "تحریکات الکتریکی[5]" (شامل اپی‌زودهای مکرر از تحریکات الکتریکی کانونی) در موش‌های بزرگ صحرایی احتمالاً، ابزار مناسب‌تری را جهت پیش‌بینی اثرات صرع‌های کمپلکس پارشیال فراهم می‌آورد.

داروهای ضدصرع موجود قادر به کنترل مناسب حدود دو سوم بیماران می‌باشند. گروه به اصطلاح «مقاوم به دارو»، به افرادی اطلاق می‌شود که از ابتدای درمان نسبت به داروها مقاومت نشان داده‌اند یا پس از مدتی که به درمان پاسخ می‌داده‌اند، مجدداً دچار حملات صرع شده‌اند. توضیح این امر، اختلال در دسترسی دارو به اهداف و یا عدم حساسیت اهداف به مولکول‌های دارو، می‌باشد. بعضی از سندرم‌های صرع شدید در کودکان ارتباط زیادی با آسیب‌های پیشرونده مغزی داشته و بسیار سخت به درمان پاسخ می‌دهند. در بزرگسالان نیز بعضی از صرع‌های کانونی در برابر درمان سرکش می‌باشند. بعضی از این انواع، به ویژه صرع‌های ناشی از لوپ تمپورال، به درمان‌های جراحی به خوبی پاسخ می‌دهند. بعضی از جمعیت‌های مقاوم به درمان ممکن است، به تحریکات عصب واگ[6] (VNS) پاسخ دهند. این شیوه، روشی نوین است که کاربرد آن در درمان صرع‌های پارشیال به تأیید رسیده است. ابزار دیگری که در USA جهت درمان صرع پایتال سرکش به تأیید رسیده، سیستم محرک نورونی پاسخ‌دهنده است (RNS) است. محرک نورونی RNS جهت کشف فعالیت غیرطبیعی الکتریکی تأیید شده و پیش از اینکه فرد تشنج را تجربه کند سبب تحریک طبیعی نورون به بخش موردنظر می‌شود. سایر ابزار که سبب تحریک الکتریکی می‌شوند نیز در حال بررسی‌های بالینی است که یکی از این‌ها تحریک عمقی مغزی است که در کانادا و اروپا به تأیید رسیده اما در ایالات متحده آمریکا مورد تأیید نیست.

امروزه جهت یافتن داروهای ضدصرع جدید، تنها به آزمون‌های غربالگرانه‌ای که در بالا به آنها اشاره شد، اکتفا

1- Pentylenetetrazol
2- Star-gazer
3- Tottering
4- Maximal electroshock-MES
5- Electerical kindling
6- Vagus-nerve-stimulation

نمی‌شود، بلکه از رویکردهایی منطقی‌تری نیز در این زمینه بهره گرفته می‌شود. جستجو با هدف یافتن ترکیباتی است که ۱) انتقالات گابانرژیک (مهاری) را افزایش دهند ۲) انتقالات تحریکی (اغلب گلوتامینرژیک) را کاهش دهند ۳) هدایت‌های یونی را تعدیل نمایند. به نظر می‌رسد اثرات پیش‌سیناپسی در رهاسازی نروترانسمیترها بسیار بااهمیت باشد و برخی از مولکول‌های هدف برای مثال $SV_2A$ نیز شناخته شده است (شکل ۲-۲۴ را ببینید).

اگر چه این موضوع که داروهای ضدصرع فعلی، بیشتر تسکینی[1] می‌باشند تا درمان قطعی[2] به طور گسترده‌ای شناخته شده است، تعیین استراتژی موفق مبنی بر اینکه این داروها صرع را کنترل نمایند و یا از آن پیشگیری کنند همچنان مهم باقی مانده است. اهداف عصبی جهت داروهای ضد صرع احتمالی و یا انواعی که ساخته شده است، شامل هر دو سیناپس‌های تحریکی و مهاری می‌باشد. شکل ۱-۲۴، یک سیناپس گلوتامینرژیک (تحریکی) و شکل ۲-۲۴، اهداف در سیناپس‌های گاباارژیک (مهاری) را نشان می‌دهد.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدصرع

## شیمی

تا سال ۱۹۹۰، تقریباً ۱۶ داروی ضدصرع موجود بود که از این تعداد ۱۳ دارو را می‌توان در ۵ گروه دارویی بسیار مشابه گنجاند: باربیتورات‌ها[3]، هیدانتوئین‌ها[4]، اگزازولیدین‌دیون‌ها[5]، سوکسینمایدها[6] و استیل اوره‌ها[7]. وجه مشترک تمام این گروه‌ها، یک حلقه مشابه هتروسیکلیک ولی با انواع متفاوت جانشین‌ها، می‌باشد (شکل ۳-۲۴). در مورد داروهایی با ساختار کلاسیک، انواع جانشین‌های موجود بر حلقه هتروسیکلیک، تعیین‌کننده گروه فارماکولوژیک (آنتی MES یا آنتی‌پنتیلین تترازول[8]) می‌باشد. تغییرات مختصر در ساختار باعث تغییر مکانیسم عمل و خواص کلینیکال دارو می‌گردد. سایر داروهای باقی‌مانده در این گروه ـ کاربامازپین، اسید والپروئیک، و بنزودیازپین‌ها و همچنین داروهای جدیدتری که از سال ۱۹۹۰ وارد بازار دارویی شده‌اند، همچون فلبامات[9]، گاباپنتین[10]، لاکوزامید[11]، لاموتریژین[12] لوتیراستام[13]، اکسکاربازپین[14]، پره‌گابالین[15]، تیاگابین[16]، توپیرامات[17]، ویگاباترین[18] و زونی‌سامید[19]، اسلی کاربازپین[20] ساختار مشابهی ندارند.

## فارماکوکینتیک

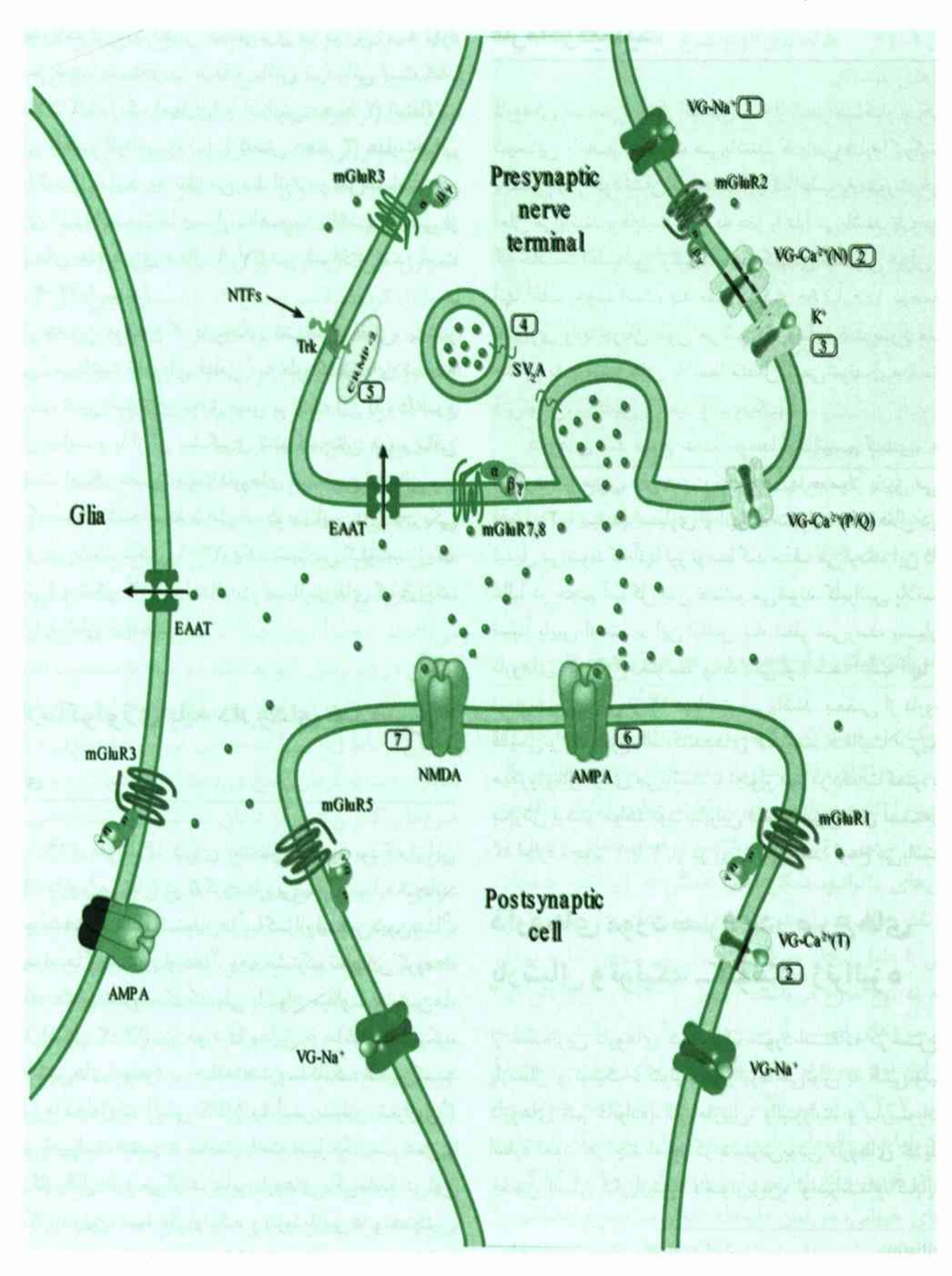
داروهای ضدصرع حتی انواعی که از نظر ساختار و خواص شیمیایی با هم متفاوت می‌باشند، خواص فارماکوکینتیکی یکسانی را از خود نشان می‌دهند، چراکه اغلب به صورت خوراکی فعال می‌باشند و قابلیت نفوذ به مغز را دارا می‌باشند. با وجود آن که حلالیت اغلب این ترکیبات بسیار کم می‌باشد ولی میزان جذب آنها اغلب خوب است، به طوری که ۸۰ تا ۱۰۰ درصد دوز تجویزی وارد جریان خون می‌شود. داروهای ضد صرع معمولاً، چندان به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شوند (به استثنای فنی‌توئین، تیاگابین و اسید والپروئیک).

داروهای ضد صرع عمدتاً توسط مکانیسم کبدی، حذف می‌گردند و میزان دفع دست نخورده آنها معمولاً پایین می‌باشد (فصل ۳ را ببینید). بسیاری از آنها به متابولیت‌های فعال دیگری تبدیل می‌شوند که آنها نیز توسط کبد حذف می‌گردند. این داروها، غالباً در حجم آب کل بدن منتشر می‌شوند. کلیرانس پلاسمایی، نسبتاً پایین است. بر این اساس به نظر می‌رسد، بسیاری از داروهای ضدصرع، متوسط و طولانی‌اثر باشند. اغلب آنها دارای نیمه عمر بیش از ۱۲ ساعت می‌باشند. بعضی از داروهای قدیمی‌تر ضدصرع، القاءکننده‌های قدرتمند فعالیت آنزیم‌های میکروزومال کبدی می‌باشند. با تجویز دوز در دفعات کمتر، میزان پذیرش بیشتر خواهد بود. بنابراین فرمولاسیون‌های آهسته‌رهش که اجازه تجویز ۱ یا ۲ بار در روز را می‌دهند، ارجح می‌باشند.

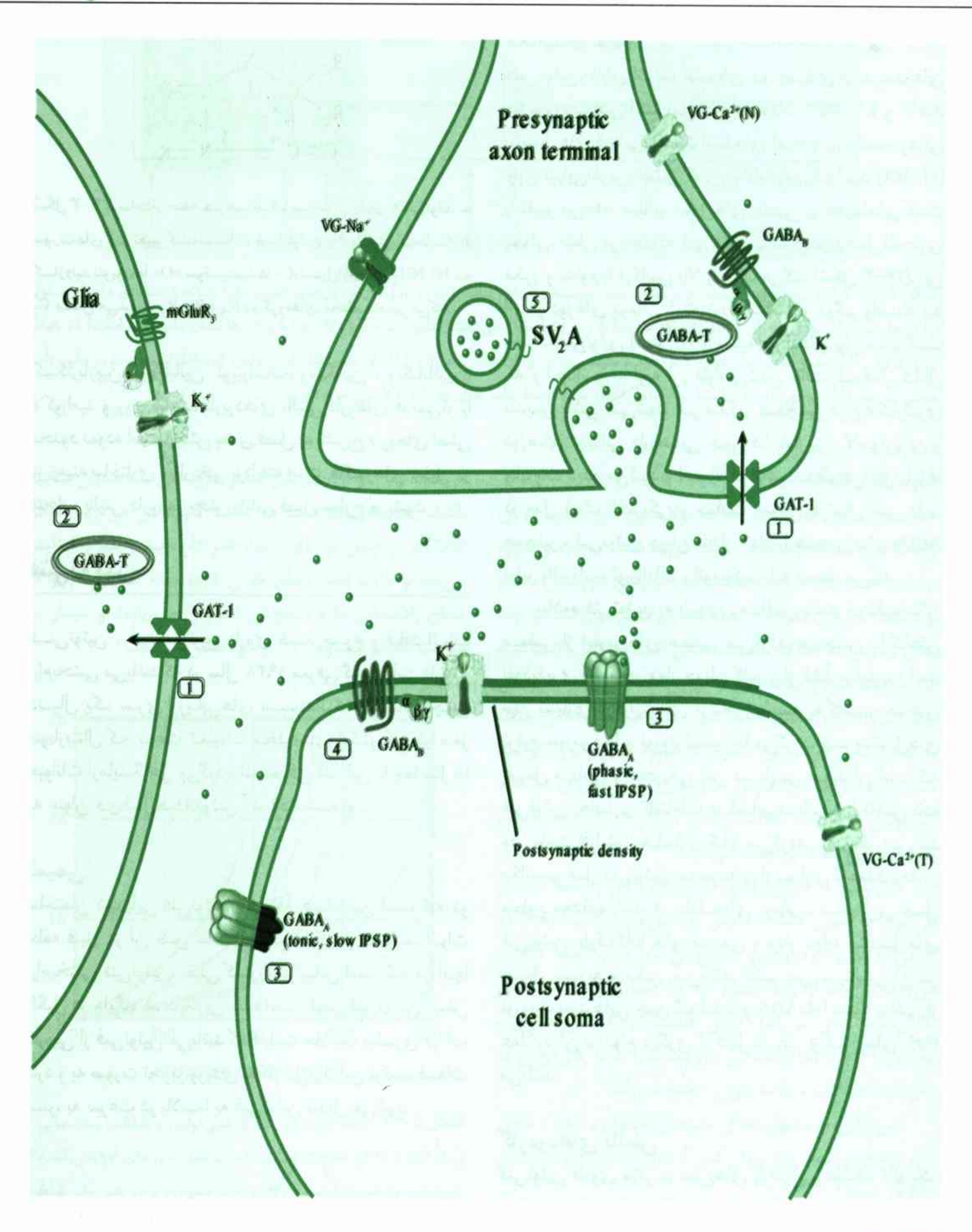
# داروهای مورد مصرف در صرع‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه

از عمده‌ترین داروهای کلاسیک مورد استفاده در صرع‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، می‌توان به فنی‌توئین (و داروهای هم خانواده)، کاربامازپین، والپروات، و باربیتورات‌ها، اشاره نمود. هر چند امروز در دسترس‌بودن داروهای جدیدتری چون اسلی کارپازپین، لاموتریژین، لوتیراستام، گاباپنتین،

1- Palliative
2- Curative
3- Barbiturates
4- Hydantoins
5- Oxazolidinediones
6- Succimides
7- Acetylureas
8- Antipentylentetrazol
9- Felbamate
10- Gabapentin
11- Lacosamide
12- Lamotrigine
13- Levetiracetam
14- Oxcarbazepine
15- Pregabalin
16- Tiagabine
17- Topiramate
18- Vigabatrin
19- Zonisamide
20- Eslicarbazepine




**شکل ۱-۲۴.** اهداف مولکولی داروهای ضد صرع در سیناپس تحریکی گلوتامینرژیک. اهداف پیش‌سیناپسی که میزان رهاسازی گلوتامات را می‌کاهند، شامل ۱، کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی (فنی‌توئین، کاربامازپین، لاموتریژین و لاکوزامید)، ۲، کانال‌های وابسته به ولتاژ کلسیمی (اتوسوکسیماید، لاموتریژین، گاباپنتین و پره‌گابالین)، ۳، کانال‌های پتاسیمی (رتیگابین)؛ پروتئین‌های وزیکولی سیناپسی، ۴، $SV_2A$ (لوتیراستام)؛ و ۵، CRMP-2، ۲ ـ پروتئین واسطه پاسخ کلاپسین (لاکوزامید)، می‌باشند. اهداف پس‌سیناپسی شامل ۶، گیرنده‌های AMPA (توسط فنوباربیتال، توپیرامات و لاموتریژین، مهار می‌شوند) و ۷، گیرنده‌های NMDA (توسط فلبامات مهار می‌شوند)، می‌باشند. EAAT: ناقل اسیدهای آمینه تحریکی. نقطه‌های قرمز مؤید گلوتامات می‌باشند.




**شکل ۲-۲۴.** اهداف مولکولی داروهای ضد صرع در سیناپس‌های مهاری گاباارژیک. اینها شامل اهداف ویژه: ۱) ناقلین GABA (به ویژه GAT-1، تیاگابین)؛ ۲، گابا ـ ترانس‌آمیناز (GABA-T، ویگاباترین)؛ ۳، گیرنده‌های $GABA_A$ (بنزودیازپین‌ها)؛ و به طور بالقوه، ۴، گیرنده‌های $GABA_B$ و ۵، پروتئین‌های وزیکولی سیناپتیک ($SV_2A$). این اثرات همچنین ممکن است با واسطه اهدافی غیراختصاصی همچون کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ و پروتئین‌های سیناپسی، صورت پذیرد. IPSP= پتانسیل پس‌سیناپسی مهاری. نقطه‌های آبی مؤید GABA می‌باشد.

**شکل ۳-۲۴.** ساختار حلقه هتروسیکلیک ضدصرع. بنیان X می‌تواند به صورت‌های زیر تغییر کند: مشتقات هیدانتوئین -N؛ باربیتورات‌ها ـ N-C؛ اکسازولیدینویون‌ها -O-؛ سوکسینمیدها -C؛ استیل‌اوره‌ها ـ $NH_2$ (N به $C_2$ متصل می‌شود). $R_1$، $R_2$ و $R_3$ در گروه‌های مختلف تغییر می‌کند.

اکسکاربازپین، پره‌گابالین، توپیرامات، رتیگابین[1]، ویگاباترین، لاکوزامید و زونی‌سامید، کاربردهای بالینی داروهای قدیمی‌تر را محدود نموده است. بخش بعدی فصل به تشریح داروهای اصلی در زمینه ساختاری و تاریخی پرداخته است. فاکتورهای دخیل در انتخاب بالینی دارو، در بخش پایانی فصل مطرح می‌شود.

## فنی‌توئین

فنی‌توئین[2]، قدیمی‌ترین داروی ضد صرع و فاقد اثرات آرام‌بخشی می‌باشد که در سال ۱۹۳۸ معرفی گردید. این دارو به دنبال یک سری ارزیابی‌های سیستماتیک ترکیباتی چون فنوباربیتال که باعث تغییرات تخلیه‌های الکتریکی در مغز حیوانات آزمایشگاهی می‌گردیدند، معرفی شد. این داروها سال‌ها به عنوان **دی‌فنیل‌هیدانتوئین**[3] شناخته شده بود.

### شیمی

ساختمان شیمیایی فنی‌توئین، در واقع هیدانتوئین است که دو حلقه فنیل در آن طبق ساختمان زیر جایگزین شده‌اند. اثرات آرام‌بخشی فنی‌توئین، خیلی کمتر از ترکیباتی است که در آنها آلکیل در جایگاه ۵، جایگزین شده است. **فوس‌فنی‌توئین**[4] پیش دارویی از فنی‌توئین می‌باشد که قابلیت حلالیت بیشتری در آب دارد و به صورت تجویز وریدی به کار می‌رود. این ترکیب فسفات استر، به سرعت در پلاسما به فنی‌توئین تبدیل می‌شود.



Phenytoin

### مکانیسم عمل

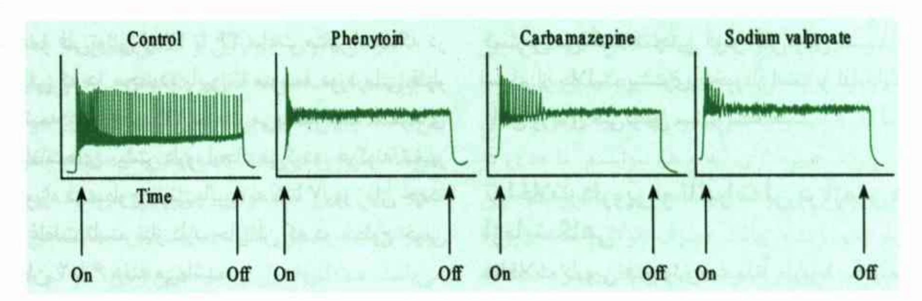
فنی‌توئین، دارای اثرات عمده‌ای بر بسیاری از سیستم‌های فیزیولوژیک می‌باشد. این دارو انتقالات $Na^+$، $K^+$ و $Ca^{2+}$، پتانسیل‌های غشایی، غلظت اسیدهای آمینه و نوروترانسمیترهایی چون نوراپی‌نفرین، استیل کولین و گامابوتیریک اسید (GABA) را تغییر می‌دهد. مطالعه سلول‌های عصبی در محیط‌های کشت سلولی، نشان می‌دهد که فنی‌توئین، پتانسیل‌های عمل انفجاری مکرر و مداوم با فرکانس بالا را بلوک می‌کند (شکل ۴-۲۴). این اثر در دوزهای درمانی دیده شده است. اثر دیگر وابسته به مصرف فنی‌توئین (فصل ۱۴ را ببینید) در انتقال یون سدیم است که از اتصال و به نوبه آن طولانی‌شدن حالت غیرفعال کانال سدیمی ناشی می‌شود. اثر مذکور همچنین در به کارگیری دوزهای درمانی داروهایی چون کاربامازپین، لاموتریژین و والپروات دیده می‌شود و احتمالاً در تأثیر ضدصرعی این داروها در مدل شوک الکتریکی و حملات صرعی پارشیال نقش دارد. همچنین، فنی‌توئین جریان پایدار $Na^+$ را همچون سایر AEDs نظیر والپروآت، توپیرامات و اتوسوکسیماید مسدود می‌کند.

بعلاوه فنی‌توئین به شیوه‌ای متناقض باعث برانگیختگی بعضی از نورون‌های عصبی می‌گردد. همچنین با کاهش نفوذپذیری کلسیم و مهار جریان کلسیم از غشأ سلولی، باعث مهار بسیاری از فرآیندهای ترشحی وابسته به کلسیم، همچون ترشح هورمون‌ها و نوروترانسمیترها می‌گردد. ثبت پتانسیل‌های عمل مهاری و تحریکی پس سیناپسی مؤید آن است که فنی‌توئین رهاسازی گلوتامات در فضای سیناپسی را کاهش داده ولی باعث افزایش رهاسازی گابا می‌گردد. به نظر می‌رسد مکانیسم عمل فنی‌توئین، مجموعه‌ای از بسیاری از عملکردها، در سطوح مختلف باشد. در غلظت‌های درمانی، عمده‌ترین عمل فنی‌توئین، بلوک کانال‌های سدیمی و مهار تولید پتانسیل‌های عمل سریع و مکرر می‌باشد. تأثیر پس سیناپسی آن بر نوروترانسمیترهایی چون گلوتامات و GABA، احتمالاً ناشی از عملکرد آن بر انواع دیگری از کانال‌ها، غیر از کانال‌های $Na^+$ می‌باشد.

### کاربردهای بالینی

فنی‌توئین داروی مؤثر در صرع‌های پارشیال و تونیک کلونیک ژنرالیزه می‌باشد. این دارو همچنین علیه حملاتی که اولیه و یا ثانویه از انواع دیگری صرع هستند، دارای اثرات مفیدی می‌باشد.

1- Retigabine
2- Phenytoin
3- Diphenylhydantoin
4- Fosphenytoin




**شکل ۴-۲۴.** اثرات سه داروی ضدصرع بر انفجارهای پیوسته و مداوم پتانسیل‌های عمل در نورون‌های کشت داده شده. ثبت‌های داخل سلولی نورون‌ها حین پالس‌های جریان دپلاریزان، که حدوداً ۰/۷۵ ثانیه طول می‌کشند (تغییرات مراحل on-off با پیکان‌ها نشان داده شده است) در غیاب دارو، گروهی از پتانسیل‌های عمل مکرر و پرتناوب، سراسر مدت زمان پالس جریان را اشغال نموده‌اند. فنی‌توئین، کاربامازپین و سدیم والپروات، همگی به طور قابل توجهی تعداد پتانسیل‌های عمل ایجاد شده توسط پالس‌های جریان را کاهش می‌دهند.

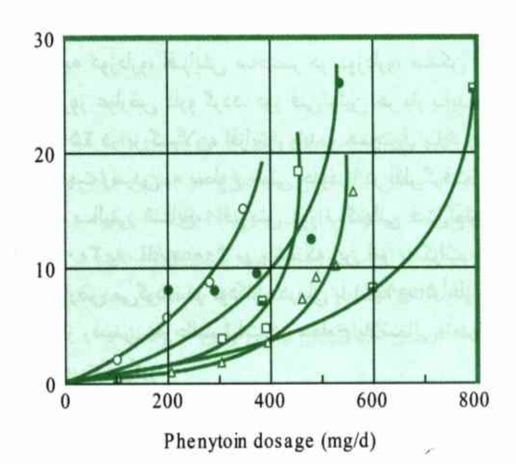
## فارماکوکینتیک

جذب فنی‌توئین، به شدت به فرمولاسیون دوز تجویزی آن وابسته می‌باشد. اندازه ذرات و مواد افزوده شده، سرعت و میزان جذب را تحت تأثیر قرار می‌دهند. جذب گوارشی فنی‌توئین سدیم از دستگاه گوارش، تقریباً در همه بیماران کامل می‌باشد هر چند زمان رسیدن به حداکثر غلظت ممکن است از ۳ تا ۱۲ ساعت، متغیر باشد. میزان جذب پس از تزریق عضلانی دارو غیرقابل پیش‌بینی است و ممکن است رسوب دارو در عضله اتفاق بیفتد. به همین دلیل این روش تجویز در مورد فنی‌توئین، توصیه نمی‌شود. در مقابل، فوس فنی‌توئین پیش داروی فسفاته فنی‌توئین که قابلیت حلالیت زیادی نیز در آب دارد، به خوبی پس از تزریق عضلانی جذب می‌گردد.

فنی‌توئین به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. به همین علت با کاهش پروتئین‌های پلاسما (مثلاً در اورمی یا هیپوآلبومینوری)، سطح آن نیز در پلاسما کاهش می‌یابد. هر چند ارتباط سطح آزاد پلاسمایی و وضعیت‌های بالینی، نامشخص می‌باشد. میزان غلظت دارو در مایع مغزی - نخاعی با سطح آزاد پلاسمایی دارو متناسب است. فنی‌توئین در مغز، کبد، عضلات و بافت چربی، تجمع می‌یابد.

فنی‌توئین به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه شده و داخل ادرار ترشح می‌شود. تنها میزان کمی از دوز، دست نخورده از بدن دفع می‌شود.

دفع فنی‌توئین وابسته به دوز می‌باشد. در غلظت‌های بسیار کم فنی‌توئین در پلاسما، حذف فنی‌توئین از کینتیک درجه ۱ پیروی می‌کند. با افزایش سطح خونی دارو، در محدوده درمانی، کبد به حداکثر ظرفیت خود در متابولیزه‌کردن فنی‌توئین نزدیک می‌شود. پس از آن، افزایش مقدار دارو حتی به میزان ناچیز، باعث ایجاد تغییرات عمده در غلظت فنی‌توئین می‌گردد (شکل ۵-۲۴). در چنین مواردی، نیمه عمر دارو، به وضوح افزایش می‌یابد و حالت ثابت سطح خونی دارو، حفظ نمی‌شود (چرا که سطح پلاسمایی دارو همچنان افزایش می‌یابد)، و بیمار به سرعت علائم مسمومیت را از خود نشان می‌دهد.




**شکل ۵-۲۴.** رابطه غیرخطی دوزاژ فنی‌توئین و غلظت پلاسمایی ۵ بیمار (که با علائم متفاوت نشان داده شده‌اند). دوزهای افزایش‌یابنده از فنی‌توئین به صورت خوراکی را دریافت نمودند و در هر یک غلظت ثابت نیز اندازه‌گیری شده است. منحنی‌های حاصل، خطی نیستند زیرا با بالارفتن دوز، میزان متابولیسم به اشباع نزدیک‌تر می‌شود. همچنین به تفاوت قابل توجه سطوح سرمی حاصله از هر دوز در بیماران توجه نمایید.

نیمه عمر فنی‌توئین از ۱۲ تا ۳۶ ساعت متغیر است که در بیشتر بیمارانی که در محدوده پایین تا متوسط دوزدرمانی قرار دارند، این نیمه عمر حدود ۲۴ ساعت می‌باشد. نیمه عمرهای بالاتر در غلظت‌های بیشتر دارو، ایجاد می‌گردد. هرگونه تغییر دوزدارو به ویژه در سطوح خونی پایین، به ۵ تا ۷ روز زمان جهت رسیدن به غلظت ثابت، نیاز دارد. حال آن که در سطوح خونی بالا، این زمان ۴ تا ۶ هفته می‌باشد.

## سطوح درمانی و مقدار مصرف

غلظت درمانی فنی‌توئین در اغلب بیماران، بین ۱۰-۲۰mcg/ml می‌باشد. دوز بارگیری[1] اولیه را می‌توان هم به صورت داخل وریدی و هم خوراکی تجویز نمود. روش تجویز داخل وریدی فوس فنی‌توئین، روش انتخابی در وضعیت تشنج‌های استاتوس اپی‌لپتیکوس[2] (در ادامه بحث می‌شود)، می‌باشد. هنگام آغاز خوراکی دارو، عموماً بدون توجه به وزن، دارو با دوز ۳۰۰mg، روزانه، جهت بزرگسالان تجویز می‌گردد. این گونه تجویز دارو باعث ایجاد غلظت مناسب دارو در بعضی از بیماران می‌شود حال آن که در بسیاری از بیماران سطوح ثابت خونی ۱۰mg حاصل می‌شود که این میزان حداقل سطح درمانی دارو می‌باشد. به همین دلیل، در صورت ادامه حملات تشنج، افزایش دوز دارو تا رسیدن به سطوح بالای درمانی، ادامه می‌یابد. به علت کینتیک وابسته به دوزدارو، افزایش مختصر در دوزدارو، ممکن است باعث بروز عوارض دارو گردد. دوز فنی‌توئین هر بار باید تنها ۲۵-۳۰mg در بزرگسالان، افزایش یابد و همچنین باید زمان کافی جهت رسیدن به سطوح خونی جدید را در نظر گرفت. یک اشتباه بالینی شایع، افزایش دوز ناگهانی فنی‌توئین از ۳۰۰mg/dL به ۴۰۰mg/dL می‌باشد که این امر به کرات باعث بروز عوارض می‌گردد. در کودکان، درمان با 5mg/kg/d آغاز شده و پس از رسیدن به حالت ثبات در سطوح پلاسمایی تعدیلات لازم صورت می‌گیرد.

در حال حاضر، دو نوع فنی‌توئین سدیم، در بازار داروی آمریکا موجود می‌باشد که سرعت حلالیت آنها با هم متفاوت می‌باشد. یک نوع بسیار سریع و نوع دیگر بسیار آهسته جذب می‌شود. تنها نوع آهسته رهش را می‌توان به صورت یک بار در روز مصرف نمود و به همین دلیل هنگام تغییر این انواع داوریی، باید این مساله را مد نظر داشت (مراجعه کنید به محصولات موجود). اگر چه اثبات شده که علت این مساله، بازجذب کم یا متابولیسم بالای دارو می‌باشد ولی به نظر می‌رسد، شایع‌ترین علت، ظرفیت پذیرش کم بیماران نسبت به این دارو می‌باشد. فوس فنی‌توئین سدیم جهت تجویز داخل وریدی و عضلانی در دسترس می‌باشد. همچنین فوس فنی‌توئین نسبت به فنی‌توئین سدیم از حلالیت بیشتری برخوردار است و لذا جایگزین تجویز داخل وریدی فنی‌توئین سدیم شده است.

## تداخلات دارویی و تأثیرات آن بر آزمون‌های آزمایشگاهی

تداخلات دارویی فنی‌توئین، عمدتاً مربوط به اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما و یا مربوط به متابولیسم آن می‌باشد. از آنجایی که ۹۰ درصد فنی‌توئین، به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود، سایر داروهایی که به این پروتئین‌ها متصل هستند، همچون فنیل‌بوتازون[3] و سولفونامیدها[4]، فنی‌توئین را از محل‌های اتصال خود جدا می‌کنند. از لحاظ فکری، این جابجایی باعث افزایش موقت سطوح آزاد دارو می‌گردد. کاهش پروتئین‌های اتصالی - به طور مثال در هیپوآلبومینوری - باعث کاهش غلظت کلی دارو می‌شود ولی غلظت داروی آزاد تغییری نمی‌کند. به همین دلیل افزایش دوز دارو جهت برقرار نگاهداشتن غلظت درمانی دارو ممکن است باعث ایجاد مسمومیت دارویی گردد. در حضور بیماری‌های کلیوی، میزان اتصال فنی‌توئین به پروتئین کاهش می‌یابد. همچنین به علت تمایل بالای این دارو به اتصال با گلوبولین متصل به هورمون تیروئید[5]، حضور این دارو باعث ایجاد اختلال در آزمایشات ارزیابی تیروئید می‌گردد. به نظر می‌رسد، قابل اتکاترین آزمون جهت غربالگری اختلالات تیروئید، در بیمارانی که فنی‌توئین مصرف می‌نمایند، آزمون سنجش هورمون محرکه تیروئید (TSH)[6] باشد.

فنی‌توئین القاءکننده آنزیم‌های میکروزومی دخیل در متابولیسم بسیاری از داروها می‌باشد. همچنین به وسیله این خاصیت، متابولیسم خودش را نیز تشدید می‌نماید.

### سمیت

اغلب به علت تشابه عوارض وابسته به دوز فنی‌توئین و سایر عوارض داروهای این گروه، تشخیص داروی مسبب این عوارض، به ویژه در بیماران دچار صرع که چندین دارو دریافت می‌دارند، دشوار می‌باشد. نیستاگموس[7] از اولین علاماتی است که به وقوع می‌پیوندد. در این وضعیت فرد، امکان انجام حرکات تعقیبی چشم به سمت خارج را از دست می‌دهد ولی این امر اندیکاسیون

1- Loading dose
2- Status epilepticus
3- Phenylbutazone
4- Sulfonamides
5- Tyroid-binding globulin
6- Tyroid-stimulating hormone
7- Nistagmus

کاهش دوزدارو نمی‌باشد. دوبینی[1] و آتاکسی[2] از شایع‌ترین عوارض جانبی وابسته به دوز می‌باشند که لزوم تعدیل دوزدارو را ایجاب می‌نمایند. اثرات آرام‌بخشی دارو، اغلب در دوزهای بالای دارو ظاهر می‌گردد. هیپرپلازی لثه و هیرسوتیسم[3] تا حدی در همه بیماران به وقوع می‌پیوندد که عارضه دوم به ویژه در میان خانم‌ها، بسیار ناخوشایند می‌باشد. مصرف طولانی مدت دارو، با خشن‌شدن چهره و نوروپاتی‌های خفیف محیطی همراه است که به صورت کاهش رفلکس‌های تاندونی عمقی در اندام انتهایی تظاهر می‌یابد. مصرف طولانی مدت فنی‌توئین، همچنین باعث اختلالاتی در متابولیسم ویتامین D شده و موجب استئومالاسی می‌گردد. گزارشاتی نیز مبنی بر سطوح پایین فولات و بروز آنمی مگالوبلاستیک در دست می‌باشد که البته هنوز اهمیت بالینی این مشاهدات، مشخص نمی‌باشد.

واکنش‌های ایدیوسنکراتیک ناشی از فنی‌توئین، نسبتاً نادر می‌باشد. راش‌های پوستی معمولاً حاکی از افزایش حساسیت بیمار به دارو می‌باشند. در مواردی ممکن است تب بروز نماید و در موارد نادرتری ممکن است، ضایعات پوستی بسیار شدید و پوسته‌ریز (اکسفولیاتیو) به وقوع بپیوندد. گاه افتراق لنفادنوپاتی‌ها از لنفومای بدخیم، دشوار می‌باشد. همچنین بعضی از مطالعات ارتباطاتی را میان فنی‌توئین و بیماری هوچکین شرح داده‌اند ولی داده‌های کافی برای چنین نتیجه‌گیری وجود ندارد. عوارض خونی بسیار نادر می‌باشد هر چند گزارشاتی مبنی بر وجود تب، راش همراه با اگرانولوسیتوز وجود دارد.

## مفنی‌توئین، اتوتوئین، فناسمید

داروهای بسیاری نیز مشابه فنی‌توئین، ساخته شده‌اند ولی تنها ۳ نوع از آنها وارد بازار دارویی آمریکا گردیده که البته یکی از آنها به نام فناسمید[4]، از بازار دارویی، خارج شده است. دو داروی مشابه دیگر، یعنی مفنی‌توئین[5] و اتوتوئین[6]، همچون فنی‌توئین بر هر دو نوع تشنج‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، مؤثر می‌باشند هر چند هنوز پژوهش بالینی کنترل شده‌ای جهت اثبات اثرات آنها انجام نشده است. میزان بروز واکنش‌های شدید همچون درماتیت، اگرانولوسیتوز و هپاتیت، در مصرف مفنی‌توئین بیشتر از فنی‌توئین می‌باشد.

اتوتوئین، جهت تجویز به بیمارانی که نسبت به فنی‌توئین، حساس می‌باشند، به کار گرفته می‌شود که البته، دوزهای بالا باید تجویز گردد. عموماً عوارض جانبی و مسمومیت‌های ناشی از این دارو، خفیف‌تر از فنی‌توئین می‌باشد، هر چند به نظر می‌رسد، اثرات مفید دارو نیز کمتر باشد.

هر دو داروی اتوتوئین و مفنی‌توئین، در قابلیت اشباع متابولیسم در محدوده مقادیر درمانی با فنی‌توئین مشترک می‌باشند. پایش دقیق بیمار حین تغییرات دوزاژ هر کدام از این داروها، ضروری می‌باشد. مفنی‌توئین، از طریق دمتیله‌شدن، به ۵،۵- اتیل فنیل هیدانتوئین[7] متابولیزه می‌شود. این متابولیت، **نیرواندول**[8]، مسؤول اغلب فعالیت‌های ضدتشنجی مفنی‌توئین می‌باشد. هم نیرواندول و هم مفنی‌توئین، هر دو هیدروکسیله شده، و طی مراحل بعدی کنژوگه و دفع می‌شوند. سطح درمانی مفنی‌توئین از ۵ تا ۱۶mcg/mL متغیر بوده و سطوح بالای ۲۰mcg/mL، سمی می‌باشد.

سطوح درمانی نیرواندول، از ۲۵mcg/mL تا ۴۰mcg/mL متغیر می‌باشد و سطوح درمانی اتوتوئین، هنوز مشخص نمی‌باشد.

## کاربامازپین

کاربامازپین[9] دارای شباهت زیادی به ایمی‌پرامین و داروهای ضدافسردگی می‌باشد. این دارو یک ترکیب سه حلقه‌ای مؤثر در درمان افسردگی‌های دو قطبی می‌باشد. این دارو اولین بار جهت درمان نورالژی عصب سه قلو[10] (تری‌ژمینال) به کار گرفته شد ولی بعدها در درمان تشنج‌ها نیز از آن استفاده گردید.

### شیمی

ساختار کاربامازپین شباهت زیادی با فنی‌توئین دارد هر چند این مشابهت، چندان با نمایش ساختمان دو بعدی قابل مشاهده نمی‌باشد. بخش اورئید ($-N-CO-NH_2$) که در حلقه هتروسیکلیک اغلب داروهای ضد تشنج وجود دارد، در ساختار کاربامازپین نیز حضور دارد. مطالعات ساختاری سه‌بعدی، مؤید شباهت فضایی کاربامازپین و فنی‌توئین می‌باشند.

N
O
$NH_2$
Carbamazepine

1- Diplopia
2- Ataxia
3- Hirsutism
4- Phenacemide
5- Mephenytoin
6- Ethotoin
7- 5,5-ethylphenylhydantoin
8- Nirvandol
9- Carbamazepine
10- Trigeminal neuralgia

## مکانیسم عمل

به نظر می‌رسد، مکانیسم عمل کاربامازپین شبیه فنی‌توئین باشد. کاربامازپین نیز همچون فنی‌توئین، علیه حملات تشنجی ناشی از حداکثر شوک‌های الکتریکی مقاوم است و در غلظت‌های درمانی با بلوک کانال‌های سدیمی، از انفجارهای مکرر و پرفرکانس پتانسیل‌های عمل در محیط‌های کشت سلولی، جلوگیری می‌نماید (شکل ۴-۲۴) تقویت جریان $K^+$ وابسته به ولتاژ نیز از اثرات این دارو می‌باشد. کاربامازپین، همچنین با تأثیر پیش سیناپسی، میزان انتقال را کاهش می‌دهد این گونه اثرات احتمالاً مسوول عملکرد ضدتشنج این دارو می‌باشد. مطالعات جایگاه‌های اتصال کاربامازپین، مؤید آن است که کاربامازپین بر گیرنده‌های آدنوزین اثرگذار است، هر چند اهمیت عملی این یافته همچنان نامشخص می‌باشد.

## کاربردهای بالینی

هر چند از مدت‌ها پیش، کاربامازپین، داروی انتخابی در صرع‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه بوده است ولی به تدریج داروهای جدیدتر ضدصرع، جایگزین این عملکرد کاربامازپین گردیده‌اند. کاربامازپین در دوزهای درمانی، فاقد اثرات آرام‌بخشی می‌باشد و همچنین در بیماران با نورالژی تری‌ژمینال، بسیار مؤثر است. معمولاً سالمندان تحمل کمی نسبت به دوزهای بالای کاربامازپین از خود نشان می‌دهند و ممکن است دچار آتاکسی و یا بی‌قراری شوند. کاربامازپین همچنین در کنترل به مانیا در بیماران مبتلا به اختلالات دو قطبی نیز بسیار مؤثر می‌باشد.

## فارماکوکینتیک

سرعت جذب کاربامازپین در افراد مختلف، بسیار متفاوت می‌باشد، هر چند در نهایت میزان جذب آن تقریباً در همه بیماران کامل است. معمولاً حداکثر غلظت آن، ۶ تا ۸ ساعت پس از مصرف دارو، حاصل می‌شود. تجویز آن پس از صرف غذا، به علت آهسته نمودن سرعت جذب، تحمل دوزهای بیشتری از دارو توسط بیمار را ممکن می‌سازد.

توزیع دارو، آهسته است و حجم توزیع آن حدوداً ۱L/kg می‌باشد. تقریباً ۷۰ درصد دارو به صورت متصل با پروتئین‌های پلاسما وجود دارد و هیچ نوع جانشینی مکان‌های اتصال پروتئینی توسط داروهای دیگر، مشاهده نشده است.

کلیرانس سیستماتیک کاربامازپین بسیار آهسته است به طوری که این میزان در شروع درمان ۱L/kg/d می‌باشد. این دارو، توانایی زیادی در القاء آنزیم‌های میکروزومال دارا می‌باشد. معمولاً نیمه عمر دارو پس از تجویز اولین دوز آن، ۳۶ ساعت می‌باشد که پس از درمان پیوسته به میزان ۱۲-۸ ساعت، کاهش می‌یابد. به همین علت طی هفته‌های نخست درمان باید تعدیل دوز را مدنظر قرار داد. کاربامازپین همچنین کلیرانس داروهای دیگر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (به ادامه بحث خواهد شد).

کاربامازپین، در انسان تماماً به متابولیت‌های گوناگونی تجزیه می‌گردد. یکی از متابولیت‌ها به نام کاربامازپین -۱۰، ۱۱- اپوکساید، دارای اثرات ضدتشنجی می‌باشد. ارتباط این متابولیت و سایر متابولیت‌ها با اثرات ضدتشنجی کاربامازپین، شناخته شده نمی‌باشد.

## سطوح درمانی و مقدار مصرف

کاربامازپین تنها به صورت خوراکی در دسترس می‌باشد. این دارو با دوز ۱۵-۲۵mg/kg/d در کودکان نیز مؤثر می‌باشد. در بزرگسالان دوز ۱gr یا حتی ۲gr روزانه قابل تحمل است. تجویز دوزهای بیشتر در قالب چند بار در روز، صورت می‌پذیرد. فرآورده‌های با رهاسازی پیوسته دارو[1]، تجویز دو دوز روزانه دارو را در اکثر بیماران، ممکن می‌سازد. سطح درمانی دارو در نمونه‌های خون صبحگاهی قبل از دریافت اولین دوزدارو، معمولاً ۴-۸mcg/mL می‌باشد. اگر چه بسیاری از این بیماران با سطح خونی بالای ۷mcg/mL، از دیپلوپی (Diplopia) شاکی می‌باشند ولی بسیاری دیگر نیز حتی با سطوح خونی بیش از ۱۰mcg/mL نسبت به عوارض آن تحمل نشان می‌دهند (به ویژه در مواردی که این دارو به صورت مونوتراپی به کار گرفته می‌شود). فرآورده‌های آهسته رهش این دارو که نظیر برخی از این عوارض باشد نیز موجود است.

## تداخلات دارویی

تداخلات دارویی کاربامازپین، تقریباً منحصراً به خواص القاءکنندگی آنزیمی این دارو، مربوط می‌شود. همان طور که پیش از این اشاره شد، افزایش ظرفیت متابولیسمی آنزیم‌های کبدی باعث کاهش پیوسته غلظت این دارو و افزایش سرعت متابولیسم سایر داروها همچون پریمیدون[2]، فنی‌توئین، اتوسوکسیماید[3]، والپروئیک اسید[4] و کلونازپام[5] می‌گردد. بعضی داروهای دیگر، از جمله اسید والپروئیک ممکن است با مهار کلیرانس کاربامازپین، باعث افزایش سطوح تثبیت شده خونی آن گردند. سایر داروهای ضد صرع همچون فنی‌توئین یا فنوباربیتال با تأثیرات القاء

---

1- Extended-release preparation
2- Primidone
3- Ethosuximide
4- Valproic acid
5- Clonazepam

آنزیمی قادر به کاهش سطوح تثبیت شده کاربامازپین می‌باشند. هیچ تداخل بالینی قابل اهمیتی در زمینه اتصالات پروتئینی، گزارش نشده است.

### سمیت

از شایع‌ترین عوارض جانبی وابسته به دوز کاربامازپین، می‌توان به دوبینی و آتاکسی، اشاره نمود. معمولاً ابتدا دو بینی ایجاد می‌شود که در زمان معینی از روز ایجاد شده و کمتر از ۱ ساعت به طول می‌انجامد. تغییر زمان‌های دوزهای تجویز شده در روز، معمولاً باعث رفع این عارضه می‌گردد. از سایر عوارض وابسته به دوز می‌توان به ناراحتی‌های گزارشی خفیف، بی‌قراری، و در دوزهای بالاتر به خواب‌آلودگی، اشاره نمود. گاهی اوقات هیپوناترمی و مسمومیت با آب[1] روی می‌دهد که احتمالاً عوارضی وابسته به دوز دارو می‌باشند.

نگرانی‌های قابل توجهی در رابطه با امکان روی‌دادن دیسکرازی‌های خونی ایدیوسنکراتیک به صورت موارد کشنده آنمی‌آپلاستیک واگرانولوسیتوزیس، در صورت مصرف کاربامازپین وجود دارد. اغلب این موارد در افراد سالمند مبتلا به نورالژی تری‌ژمینال روی داده است و در اغلب موارد در ۴ ماه ابتدای درمان به وقوع پیوسته است. لوکوپنی خفیف هر چند مداوم در بعضی از بیماران دیده می‌شود که اندیکاسیون ضروری قطع درمان نمی‌باشد ولی نیاز به پایش دقیق وضعیت، وجود دارد. شایع‌ترین واکنش ایدیوسنکراتیک، راش‌های پوستی اریتروماتوز می‌باشد. سایر واکنش‌ها، همچون نارسایی عملکردی کبدی، نامعمول می‌باشد.

## اکسکاربازپین

اکسکاربازپین[2] دارویی بسیار مشابه کاربامازپین و همچنین مؤثر بر همان انواع صرع می‌باشد با این تفاوت که ممکن است عوارض کمتری داشته باشد. نیمه عمر اکسکاربازپین، تنها ۲-۱ ساعت می‌باشد. این دارو سریعاً به متابولیت ۱۰- هیدروکسی تبدیل می‌شود (به ویژه انانتیومر (+) S اسلی‌کاربازپین) و بنابراین فعالیت آن، تقریباً منحصراً، مرهون همین متابولیت می‌باشد که نیمه عمری شبیه کاربامازپین یعنی ۱۲-۸ ساعت دارد. دارو عمدتاً به شکل گلوکورونیزه متابولیت ۱۰ ـ هیدروکسی، دفع می‌گردد.

Oxcarbazepine

در هر دو مدل حیوانی و انسانی اکسکاربازپین، از قدرت کمتری نسبت به کاربامازپین برخوردار بوده است. به همین علت دوز بالینی اکسکاربازپین معمولاً، ۵۰ درصد بیشتر از دوز کاربامازپین جهت کنترل همان نوع تشنج می‌باشد. برخی مطالعات حاکی از آن است که واکنش‌های افزایش حساسیت کمتری در صورت تجویز اکسکاربازپین نسبت به کاربامازپین، روی می‌دهد و همچنین اغلب واکنش‌های متقاطع[3] با کارمازپین نیز اغلب روی نمی‌دهند. همچنین این دارو، کمتر ازکاربامازپین باعث القاء آنزیم‌های کبدی می‌گردد که همین امر باعث کاهش میزان تداخلات دارویی می‌گردد. هر چند، هیپوناترمی با شیوع بیشتری در مصرف اکسکاربازپین نسبت به کاربامازپین روی می‌دهد ولی سایر واکنش‌های روی داده از خصوصیاتی شبیه موارد مربوط به کاربامازپین برخوردار هستند.

## اسلی‌کاربازین

اسلی‌کاربازپین استات[4] (ESL) پیش‌دارویی بوده که در اروپا و به عنوان داروی کمکی در بزرگسالان مبتلا به صرع پارشیال ناگهانی (با یا بدون جنرالیزاسیون) به تأیید رسیده است. ESL نسبت اکس‌کاربازپین خیلی سریع‌تر به S(+) ـ لیکاربازین (اسلی‌کاربازپین) تبدیل می‌شود. به طور مشخص هر دو پیش‌دارو یک نوع متابولیت فعال دارند. مکانیسم عملکردکاربامازپین، اکس کاربازپین و ESL یکسان بوده و مسدود کردن کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ می‌باشد. انانتیومر R(-) نیز تا حدودی فعال می‌باشد اما میزان فعالیت و تأثیر آن بسیار کمتر از دیگر انانتیومر آن می‌باشد.

از لحاظ بالینی این دارو از لحاظ طیف اثر مشابه کاربامازپین و اکس کاربازپین بوده اما در مورد سایر کاربردهای آن مطالعات کمی صورت پذیرفته است. مزیت ESL رژیم مصرفی به صورت

1- Water intoxication
2- Oxcarbazepine
3- Cross-reaction
4- Eslicarbazepin acetate

دوز یک بار در روز آن می‌باشد. نیمه‌عمر اندازه‌گیری شده انانتیومر S(+) آن ۱۱-۹ ساعت می‌باشد. این دارو در دوزهای ۴۰۰ تا ۱۲۰۰ mg/d تجویز می‌شود.

حداقل سطح اثرات این دارو در مصرف همزمان با کاربامازپین لِوتیراستام، لاموتریژین، توپیرامات و والپروآت مشاهده می‌شود. داروهای ضدبارداری خوراکی در تجویز همراه با ESL ممکن است تأثیر کمتری داشته باشد.

## فنوباربیتال

صرف نظر از بروميد، فنوباربيتال[1]، قدیمی‌ترین داروی ضدصرع است که امروزه نیز در دسترس می‌باشد. اگر چه این دارو، مدت‌های مدیدی به عنوان یکی از کم‌خطرترین داروهای ضدصرع در نظر گرفته می‌شد ولی به علت خواص آرام‌بخش آن، امروزه تمایل بیشتری برای مصرف سایر داروها به وجود آمده است. بسیاری، باربیتورات‌ها را تنها داروهای انتخابی در تشنج‌های سنین شیرخوارگی قلمداد می‌کنند.

### شیمی

چهار مشتق ضد صرعی اسید باربیتوریک که از نظر بالینی مفید می‌باشند، عبارتند از: فنوباربیتال، مفوباربیتال[2]، متاربیتال[3] و پریمیدون[4]. سه داروی اول آن قدر شبیه هم می‌باشند که با هم در نظر گرفته می‌شوند. متارباربیتال، باربیتال متیله و مفوباربیتال، فنوباربیتال متیله است که هر دو در بدن دمتیله می‌شوند. $pK_a$ این اسیدهای ضعیف، از ۷/۳ تا ۷/۹ در تغییر می‌باشد. تغییرات خفیف در توازن طبیعی اسید ـ باز، سبب نوسان قابل ملاحظه‌ای در نسبت انواع یونیزه به غیر یونیزه می‌شود. این موضوع به ویژه در مورد فنوباربیتال، شایع‌ترین باربیتورات مورد مصرف، که $pK_a$ آن شبیه pH پلاسما (۷/۴) می‌باشد، از اهمیت بیشتری برخوردار است.

شکل سه بعدی فنوباربیتال و مولکول‌های ان ـ متیل فنوباربیتال، مشابه فنی‌توئین می‌باشد. هر دو ترکیب، یک حلقه فنیل دارند و در تشنج پارشیال مؤثر می‌باشند.

### مکانیسم عمل

مکانیسم عمل دقیق فنوباربیتال تا حدودی ناشناخته می‌باشد ولی احتمالاً افزایش فرآیندهای مهاری و کاهش انتقالات تحریکی در آن دخیل می‌باشند. یافته‌های اخیر مؤید آن است که فنوباربیتال به طور انتخابی نورون‌های غیرطبیعی را مهار کرده، مانع گسترش تحریک شده و پتانسیل عمل انفجاری را تضعیف می‌نماید. همانند فنی‌توئین، فنوباربیتال نیز، با اثر بر انتقال سدیم در نورون‌های محیط کشت، پتانسیل عمل انفجاری مکرر با فرکانس بالا را تضعیف می‌نماید. اما این اثر را تنها در غلظت‌های بالا نشان می‌دهد. همچنین غلظت‌های بالای فنوباربیتال، جریان کلسیم را نیز بلوک می‌نمایند (نوع L و نوع N). فنوباربیتال به یک مکان تنظیم‌گر آلوستریک بر گیرنده $GABA_A$ متصل شده و با طولانی‌کردن زمان بازماندن کانال‌های کلر، باعث افزایش میزان اثرات با واسطه GABA می‌گردد (فصل ۲۲ را ببینید). فنوباربیتال همچنین باعث کاهش پاسخ‌های تحریکی می‌شود. اثر رهاسازی گلومات احتمالاً مؤثرتر از بلوک پاسخ‌های AMPA می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). هر دو اثر افزایش مهار با واسطه GABA و کاهش تحریکات با واسطه گلوتامات، در دوزهای درمانی فنوباربیتال، قابل مشاهده می‌باشند.

### کاربرد بالینی

فنوباربیتال در درمان صرع‌های پارشیال و صرع‌های تونیک ـ کلونیک مؤثر می‌باشد، هر چند تاکنون این دارو در انواع مختلف صرع به ویژه انواعی که کنترل آنها دشوار بوده است، به‌کار گرفته شده است. شواهد کمی در مفیدبودن این دارو در انواع ژنرالیزه صرع همچون ابسنس، حملات آتونیک و اسپاسم‌های شیرخوارگی وجود دارد و حتی ممکن است باعث وخیم‌ترشدن این حملات نیز گردد.

بعضی از پزشکان، متاربیتال (که از دسترس خارج شده است) یا مفوباربیتال (به ویژه اخیراً) را با گمان عوارض جانبی کمتر بر فنوباربیتال ترجیح می‌دهند، ولی برای چنین مقایسه‌ای داده‌ها و مدارک در دسترس، در حد نقل قول می‌باشد.

### فارماکوکینتیک، سطوح درمانی و مقدار مصرف

در مورد فارماکوکینتیک، تداخلات دارویی و عوارض فنوباربیتال فصل ۲۲ را ببینید.

سطح درمانی فنوباربیتال در اغلب بیماران از ۱۰mcg/ml تا ۴۰mcg/ml در نوسان می‌باشد. بهترین مدرک در اثربخشی دارو، کاربرد آن در حملات تشنج ناشی از تب[5] می‌باشد. به نظر می‌رسد، سطوح خونی کمتر از ۱۵mcg/ml در پیشگیری از حملات عودکننده صرع، مؤثر نباشند. تعیین حد بالایی دوزدرمانی بسیار دشوارتر می‌باشد چرا که اغلب بیماران نسبت به

1- Phenobarbital
2- Mephobabital
3- Metharbital
4- Primidone
5- Febril seizure

استفاده طولانی مدت دوزهای بالاتر از ۴۰mcg/ml، تحمل حاصل نموده‌اند.

## پریمیدون[1]

پریمیدون یا ۲- دئوکسی فنوباربیتال[2] (شکل ۶-۲۴)، اولین بار، در اوایل دهه ۱۹۵۰، وارد بازار دارویی گردید. بعدها مشخص شد که پریمیدون به دو متابولیت فنوباربیتال و فنیل اتیل مالونامید[3] (PEMA) متابولیزه می‌گردد. هر سه این ترکیبات، دارای اثرات ضدتشنجی قابل ملاحظه‌ای می‌باشند.

### مکانیسم عمل

اگر چه پریمیدون به فنوباربیتال، تبدیل می‌شود ولی مکانیسم دارو، شبیه فنی‌توئین می‌باشد.

### کاربردهای بالینی

پریمیدون، مشابه متابولیت‌هایش علیه تشنج‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه مؤثر بوده و احتمالاً داروی قدرتمندتری نسبت به فنوباربیتال می‌باشد. پیش از این، تصور بر آن بود که پریمیدون داروی انتخابی در صرع پارشیال کمپلکس می‌باشد ولی مطالعات بعدی انجام شده در حملات تشنجی فوکال در بالغین، قویاً مؤید ارجحیت فنی‌توئین و کاربامازپین بر پریمیدون بوده‌اند. اخیراً تلاش‌هایی در جهت یافتن توانایی نسبی



**شکل ۶-۲۴.** پریمیدون و متابولیت‌های فعال آن.

پریمیدون و متابولیت‌هایش در شیرخواران تازه متولد شده (با توجه به نارس‌بودن سیستم متابولیزه‌کننده آنزیمی و در نتیجه آهسته‌بودن سرعت متابولیزاسیون پریمیدون) در حال انجام می‌باشد. به نظر می‌رسد پریمیدون در کنترل حملات تشنج این بیماران و همچنین بیماران مسن‌تری که شروع درمانشان با این دارو بوده است، مؤثر باشد. تجویز دارو به بیماران مسن حتی قبل از آن که به سطوح درمانی برسد، باعث کنترل حملات تشنج می‌شود. در نهایت آن که مطالعات انجام شده بر حملات تشنجی ایجاد شده با امواج الکتروشوک پرقدرت در حیوانات، مؤید آن است که پریمیدون، مستقل از تبدیل آن به متابولیت‌هایش، فنوباربیتال و PEMA (اثرات این متابولیت بسیار کمتر می‌باشد)، دارای اثرات ضدتشنج می‌باشد.

### فارماکوکینتیک

پریمیدون، به طور کامل جذب می‌شود و معمولاً طی ۳ ساعت پس از مصرف خوراکی به حداکثر غلظت خونی خود می‌رسد، هر چند زمان‌های نسبتاً متفاوتی نیز در این زمینه گزارش شده است. حجم انتشار پریمیدون عموماً در میزان کل آب بدن یعنی ۰/۶L/kg پخش می‌شود. این دارو معمولاً چندان به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود و حدوداً ۷۰ درصد آن به صورت آزاد باقی می‌مانند.

پریمیدون، طی اکسیداسیون، به فنوباربیتال متابولیزه می‌شود که به تدریج در بدن تجمع می‌یابد. این دارو همچنین در اثر شکستن حلقه هتروسیکلیک به PEMA تبدیل می‌شود (شکل ۶-۲۴). هم پریمیدون و هم فنوباربیتال در نهایت پس از کنژوگاسیون، از بدن دفع می‌گردند.

میزان کلیرانس پریمیدون از کلیرانس اغلب داروهای ضدتشنج، بیشتر بوده (۲L/kg/d)، و نیمه عمر آن حدود ۸-۶ ساعت می‌باشد. کلیرانس PEMA، حدوداً نصف پریمیدون و کلیرانس فنوباربیتال نیز بسیار کم می‌باشد (جدول ۱-۳ را ببینید). فنوباربیتال با ناپدیدشدن پریمیدون آشکار می‌شود. بنابراین، فنوباربیتال به آهستگی تجمع می‌یابد ولی در نهایت در اغلب بیماران به دنبال تجویز دوزدرمانی پریمیدون، غلظت درمانی مناسب حاصل می‌شود. طی درمان طولانی مدت معمولاً سطح فنوباربیتال مشتق شده از پریمیدون، دو تا سه برابر بیشتر از سطح پریمیدون می‌باشد.

1- Primidone
2- 2-deoxyphenobarbital
3- Phenylethylmalonamide

## سطوح درمانی و مقدار مصرف

بیشترین تأثیرات پریمیدون، در سطوح خونی ۸–۱۲mcg/mL می‌باشد. سطوح همزمان متابولیت آن، فنوباربیتال، در وضعیت تثبیت شده از ۱۵ تا ۳۰mcg/mL متغیر می‌باشد. برای رسیدن به این مقادیر خونی فنوباربیتال، روزانه ۱۰–۲۰mg/k/d پریمیدون مورد نیاز می‌باشد. نکته اساسی در اجتناب از اثرات آرام‌بخشی و ناراحتی‌های گوارشی ناشی از پریمیدون، شروع آن با دوز کم و افزایش تدریجی آن طی چند روز تا چند هفته می‌باشد. هنگام تعدیل دوز دارو، باید در نظر داشت که داروی والد (پریمیدون)، طی ۳۰–۴۰ ساعت به حالت ثابت خونی دست پیدا می‌کند ولی متابولیت‌های فعال آن از جمله فنوباربیتال (۲۰ روز) و PEMA (۳–۴ روز)، آهسته‌تر به سطوح غلظت ثابت می‌رسند.

## سمیت

عوارض جانبی وابسته به دوز پریمیدون، مشابه عوارض متابولیت آن، فنوباربیتال می‌باشد. به جز آن که خواب‌آلودگی ممکن است در ابتدای مصرف دارو روی می‌دهد که شدت آن در صورت بالابودن دوز داروی اولیه بیشتر است. بنابراین هم در کودکان و هم در بالغین، باید افزایش دوز تدریجی را مدنظر قرار داد.

# فلبامات

مصرف فلبامات[1] در بسیاری از کشورهای اروپایی و در ایالات متحده به تایید رسیده است. اگر چه این دارو در بسیاری از بیماران مبتلا به صرع‌های پارشیال مفید می‌باشد ولی به سبب ایجاد آنمی‌آپلاستیک و هپاتیت‌های شدید و غیرقابل انتظار، کاربرد آن تنها به عنوان خط سوم درمان مواد عودکننده صرع، محدود شده است.

به نظر می‌رسد، فلبامات دارای مکانیسم‌های عملکردی متعددی می‌باشد. این دارو باعث بلوک وابسته به مصرف گیرنده‌های NMDA (با خصوصیت انتخابی بر زیر گروه NR1-2B) می‌گردد. فلبامات همچنین مشابه باربیتورات‌ها پاسخ‌های گیرنده $GABA_A$ را تقویت می‌نماید. نیمه عمر فلبامات حدود ۲۰ ساعت می‌باشد (که البته در تجویز همزمان آن با کارمازپین یا فنی‌توئین این میزان کمتر است) و طی هیدروکسیلاسیون و کنژوگاسیون، متابولیزه می‌شود. بخش عمده‌ای از داور، دست نخورده در ادرار دفع می‌شود. افزودن این دارو به سایر رژیم‌های درمانی ضدصرع، باعث افزایش سطوح خونی فنی‌توئین و اسید والپروئیک و کاهش سطح کاربامازپین می‌گردد.

O ‖ $CH_2OCNH_2$ — CH — $CH_2OCNH_2$ (O ‖)

Felbamate

با وجود عوارض جدی این دارو، بیماران بسیاری در سراسر دنیا، از این دارو استفاده می‌نمایند. دوز معمول فلبامات ۲۰۰۰–۴۰۰۰mg/d در بزرگسالان و سطوح پلاسمایی مؤثر آن ۳۰mcg/mL تا ۱۰۰mcg/mL می‌باشد. علاوه بر اثرات مفید این دارو در صرع‌های پارشیال، فلبامات در کنترل سندرم لنوکس - گاستوت[2] نیز به اثبات رسیده است.

## گاباپنتین و پره‌گابالین[3]

گاباپنتین یک آمینواسید و آنالوگ GABA می‌باشد که از اثرات مفیدی در کنترل صرع‌های پارشیال برخوردار است. تا قبل از آن که آثار مفید ضدصرع این دارو آشکار شود، از آن عمدتاً به عنوان یک داروی ضداسپاسم استفاده می‌شد. پره‌گابالین، آنالوگ دیگر GABA است که تشابه زیادی به گاباپنتین دارد. این دارو به عنوان داروهای ضدصرع و همچنین دارای اثرات ضددرد، مورد تأیید قرار گرفته‌اند.

Gabapentin: $NH_2$, COOH, $CH_2$, $CH_2$, C, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, $CH_2$, C, $H_2$

Pregabalin: $NH_2$, COOH, $CH_2$, $CH_2$, C, H, $CH_2$, CH, $CH_3$, $CH_3$

Gabapentin Pregabalin

## مکانیسم عمل

با وجود شباهت ساختاری زیاد این دو دارو به GABA، ولی آنها مستقیماً بر گیرنده‌های GABA، عمل نمی‌کنند. ولی در تغییر رهاسازی GABA در مکان‌های سیناپسی و غیرسیناپسی دخیل

1- Felbamate 2- Lennox-gastaut syndrome
3- Gabapentin & Pregabaline

می‌باشند. تجویز گاباپنتین باعث افزایش غلظت GABA در مغز می‌شود. این دارو توسط حاملین L ـ آمینواسید وارد مغز می‌شود. گاباپنتین و پره‌گابالین به صورت جداگانه به زیر واحد $\alpha 2\gamma$ گیرنده‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ متصل می‌شوند. به نظر می‌رسد، کاهش ورود $Ca^{2+}$ همراه با اثر غالب آن بر کانال‌های پیش‌سیناپسی نوع N، عمده‌ترین مکانیسم عمل باشد. کاهش رهاسازی گلوتامات سیناپسی باعث اثرات ضد تشنج می‌شود.

## کاربردهای بالینی

گاباپنتین، دارویی مؤثر بعنوان داروی کمکی در صرع‌های پارشیال و صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه می‌باشد. حداکثر دوز مؤثر آن در کارآزمایی‌های انجام شده تحت کنترل، ۲۴۰۰mg/d می‌باشد. در مطالعات طراحی شده به صورت پیگیری، گاه دوزهای بالاتری از دارو تا ۴۸۰۰mg/d نیز تجویز شده است ولی همچنان نتایج روشنی از تأثیر دارو یا میزان تحمل به آن در چنین دوزهای بالایی در دست نمی‌باشد. بررسی‌های تک‌درمانی[1] نیز تا حدودی کارآیی آن را نشان داده‌اند. بسیاری از پزشکان معتقدند که دوزهای بالایی از دارو جهت کنترل و بهبود حملات صرع مورد نیاز می‌باشد. تاکنون تأثیر این دارو در سایر انواع صرع روشن نشده است. همچنین گاباپنتین تأثیر بسزایی در بهبود دردهای نوروپاتیک داشته و به همین دلیل امروزه دوزهای ۱۸۰۰mg یا بیشتر آن در بزرگسالان مبتلا به نورالژیای متعاقب‌هرپس[2] تجویز می‌گردد. از عمده‌ترین عوارض جانبی این دارو، می‌توان به بی‌خوابی، سرگیجه، اختلال تعامل، سردرد و ترمور اشاره نمود.

پره‌گابالین[3] به عنوان یک درمان کمکی برای صرع‌های پارشیال با یا بدون ژنرالیزه‌شدن ثانویه، مورد تأیید قرار گرفته است که مطالعات بالینی مؤید اثر فوق باشد. تنها فرم موجود دارو، شکل خوراکی آن است و دوز تجویزی آن از ۱۵۰mg/d تا ۶۰۰mg/d در دو یا سه دوز منقسم، متغیر می‌باشد. پره‌گابالین نیز در درمان دردهای نوروپاتیک، از جمله نوروپاتی‌های دردناک محیطی و نورالژیای پس از عفونت هرپس، مؤثر است. پرگابالین نخستین دارویی بود که در آمریکا جهت درمان فیبرومیالژی به تأیید رسید. این دارو در اروپا جهت مصرف در اختلالات اضطرابی منتشر به تأیید رسیده است.

## فارماکوکینتیک

گاباپنتین، متابولیزه نمی‌شود و همچنین تأثیری در القای آنزیم‌های کبدی ندارد. جذب آن غیرخطی است و در دوزهای بالا، وابسته به دوز می‌باشد. کینتیک حذف آن خطی می‌باشد. دارو به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود. تداخلات دارویی آن قابل اغماض است. حذف آن از طریق کلیه‌ها، صورت می‌پذیرد و تقریباً، بدون تغییر از بدن دفع می‌گردد. نیمه عمر دارو نسبتاً کوتاه است و از ۵ تا ۸ ساعت متغیر می‌باشد. دارو عموماً به صورت دو یا سه دوز روزانه تجویز می‌گردد.

پره‌گابالین، همچون گاباپنتین، متابولیزه نمی‌شود و تقریباً دست نخورده وارد ادرار می‌شود. این دارو به پروتئین‌های پلاسما، متصل نمی‌شود، هیچ تداخل دارویی ندارد و مشخصات آن شبیه گاباپنتین است. همچنین سایر داروها نیز اثری بر فارماکوکینتیک آن ندارند. نیمه عمر پره‌گابالین از ۴/۵ تا ۷ ساعت متغیر است به همین دلیل نیاز به دوزهای روزانه بیش از یک بار دارد.

# لاکوزامید

لاکوزامید[4]، یک ترکیب مشابه آمینواسیدی می‌باشد که هم در سندرم‌های درد و هم در تشنج‌های پارشیال، مورد مطالعه قرار گرفته است. دارو جهت درمان صرع‌های پارشیال در ایالات متحده و اروپا در سال ۲۰۰۸، مورد تأیید قرار گرفته است.

## مکانیسم عمل

این دارو به‌طور مستقیم بر گیرنده‌های GABA و گلوتامات بی‌تأثیر است. لاکوزامید غیرفعال شدن آهسته کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ (در مقابل گسترش غیرفعال شدن سریع که توسط سایر داروهای ضد صرع ایجاد می‌شود) می‌شود. غیرفعال شدن آهسته (با نیمه عمر حدود ۱۰۰ میلی‌ثانیه) سبب بلوک کامل کانال‌های سدیم نمی‌شود. در هر صورت اثرات ضد صرعی (و عوارض جانبی بر CNS) لاکوزامید نسبت به داروهای ضد صرعی که گسترش سریع کانال‌های سدیم را مهار می‌کنند عوارض کمتری داشته، اگرچه تا پیش از این تصور می‌شود که لاکوزامید به پروتئین میانجی کلاپسین، CRMP-2، متصل می‌شود، بنابراین مسدود کردن اثرات فاکتورهای نوروتروفیک نظیر فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز و نوروتروفین ‐۳ (NT-3) در رشد آکسون و دندریت‌ها از جمله عوارض این داروها است. شواهد اخیر نشان می‌دهد که چنین اتصالی به وجود نمی‌آید و لذا اثرات یاد شده ایجاد نمی‌شود.

---

1- Monotherapy
2- Postherpetic neuralgia
3- Pregabalin
4- Lacosamide

## کاربردهای بالینی

لاکوزامید جهت درمان کمکی در درمان بیماران مبتلا به صرع پارشیال اولیه (با یا بدون ژنرالیزه‌شدن ثانویه) که بیش از ۱۷-۱۶ سال سن دارند، تأیید شده است. کارآزمایی‌های بالینی مربوطه در ۳ مرکز عمده صرع و در بیش از ۱۳۰۰ فرد مبتلا به صرع همراه با گروه شاهد، انجام شده است. درمان با دوزهای ۲۰۰mg/d و ۴۰۰mg/d مؤثر بوده است. از عوارض جانبی می‌توان به سرگیجه، سردرد، تهوع و دوبینی اشاره نمود. در مطالعات آینده‌نگر با تجویز دوزاژ متغیر ۱۰۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم روزانه، بسیاری از بیماران درمان با لوکوزامید را طی ۳۰-۲۴ ماه ادامه دادند. دارو به طور معمول، ۲ بار در روز تجویز می‌شود و از دوز ۵۰ میلی‌گرم شروع و به تدریج هر هفته ۱۰۰ میلی‌گرم به دوز آن اضافه می‌گردد. یک فرآورده مورد مصرف وریدی جایگزین کوتاه‌مدتی برای داروی خوراکی خواهد بود.

## فارماکوکینتیک

لاکوزامید خوراکی بدون اینکه خوردن غذا بر آن تأثیری داشته باشد، به سرعت و به طور کامل در بزرگسالان جذب می‌شود. فراهمی‌زیستی آن تقریباً ۱۰۰ درصد است. غلظت پلاسمایی تا میزان دوز خوراکی ۸۰۰ میلی‌گرم، متناسب می‌باشد. حداکثر غلظت پلاسمایی آن طی ۱ تا ۴ ساعت پس از دریافت دوز خوراکی ایجاد شده و نیمه عمر حذف آن، ۱۳ ساعت می‌باشد. هیچ متابولیت فعالی ندارد و اتصال پروتئینی آن بسیار کم می‌باشد. لوکوزامید، ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P450 را القاء یا مهار نمی‌کند، بنابراین تداخلات دارویی مهمی ندارد.

# لاموتریژین[1]

لاموتریژین زمانی معرفی شد که بعضی از پژوهشگران، تصور کردند که شاید علت اثربخشی بعضی داروهای ضدصرع (مانند فنی‌توئین)، اثرات ضدفولات این داروها باشد. فنیل تریازین‌های زیادی مورد بررسی قرار گرفتند. هر چند اثرات ضدفولات اغلب آنها بسیار ضعیف بود ولی ارزیابی بعضی در آزمون‌های صرع، موفقیت‌آمیز بود.



Lamotrigine

## مکانیسم عمل

لاموتریژین نیز همچون فنی‌توئین انفجارهای سریع نورونی را مهار می‌کند و باعث غیرفعال‌شدن وابسته به استفاده و وابسته به ولتاژ کانال‌های سدیمی می‌گردد. این تأثیر احتمالاً توجیه‌کننده نقش این دارو در تشنج‌های موضعی می‌باشد. به نظر می‌رسد، لاموتریژین کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ را نیز مهار می‌نماید (مخصوصاً کانال‌های نوع N و P/Q) که در بروز اثرات مفید این دارو در تشنج‌های ژنرالیزه اولیه[2] دوران کودکی، همچون صرع‌های ابسانس دخیل باشد. این مکانیسم، احتمالاً، اثر دارو بر کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌باشد. لاموتریژین همچنین رهاسازی گلوتامات سیناپسی را نیز کاهش می‌دهد.

## کاربردهای بالینی

اگر چه اغلب مطالعات کنترل شده، لاموتریژین را در رژیم‌های چند دارویی مورد بررسی قرار داده‌اند، ولی براساس پاره‌ای از آنها، تجویز این دارو به تنهایی نیز در بهبود صرع‌های پارشیال مؤثر است. لذا امروزه دارو به گستردگی جهت این منظور تجویز می‌شود. بعضی از مؤلفین اعتقاد دارند که این دارو همچنین علیه صرع‌های ابسانس و میوکلونیک کودکان نیز مؤثر می‌باشد. لاموتریژین جهت اختلال دوگانه نیز تجویز می‌شود. از عوارض جانبی این دارو، می‌توان به سرگیجه، سردرد، دوبینی، تهوع، بی‌خوابی و راش‌های پوستی اشاره نمود. کودکان به ویژه در معرض ایجاد این راش‌های پوستی قرار دارند که با آغاز تدریجی و آهسته دارو، می‌توان تا حدی بر این عارضه غلبه نمود. بعضی از مطالعات حاکی از آن است که میزان شیوع درماتیت‌های تهدیدکننده حیات در کودکانی که تحت درمان با این دارو هستند، ۲-۱٪ می‌باشد.

## فارماکوکینتیک

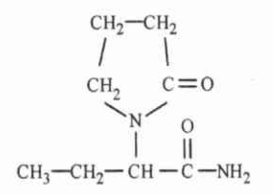
لاموتریژین، تقریباً به طور کامل جذب می‌شود و حجم توزیع آن حدود ۱/۴l/kg-۱ می‌باشد. میزان اتصال دارو به پروتئین‌های پلاسما، حدود ۵۵ درصد می‌باشد. دارو از کینتیک خطی پیروی می‌کند و متابولیزاسیون آن عمدتاً از طریق گلوکورونیزه‌شدن به ۲ -N- گلوکورونید، صورت می‌پذیرد و سپس از طریق ادرار دفع می‌گردد. نیمه عمر لاموتریژین، در افراد داوطلب سالم، حدود ۲۴ ساعت بوده است که این میزان در افرادی که همزمان داروهای القاکننده آنزیم‌های کبدی را مصرف می‌نمایند، به ۱۵-۱۳ ساعت کاهش می‌یابد. لاموتریژین با دوز ۳۰۰mg/d-۱۰۰، علیه صرع‌های پارشیال بزرگسالان مؤثر می‌شد و سطح خونی مؤثر

1- Lamotrigine
2- Primary generalized seizure

آن در درمان، حدوداً 3mcg/mL می‌باشد. اسید والپروئیک باعث افزایش دو چندان نیمه عمر دارو می‌گردد. به همین جهت دوز آغازین دارو در بیمارانی که به طور همزمان اسید والپروئیک نیز مصرف می‌کنند باید روزانه 25mg کاهش یابد.

## لوتیراستام[1]

لوتیراستام، آنالوگ پیراستام[2] است که در صرع‌های القاءشده توسط حداکثر امواج الکتریکی و یا پنتیلن تترازول، بی‌اثر بوده ولی در مدل‌های Kindling، اثرات قابل ملاحظه‌ای از خود نشان داده است. این اولین داروی عمده با چنین پروفایل پیش‌بالینی غیرمعمولی می‌باشد که علیه صرع‌های پارشیال، مؤثر می‌باشد. بریواراستام که یک آنالوگ لوتیراستام است در حال انجام کارآزمایی‌های بالینی است.




**Levetiracetam**

### مکانیسم عمل

لوتیراستام به طور انتخابی به پروتئین‌های وزیکولی سیناپسی[3] $SV_2A$ متصل می‌شود. عملکرد این پروتئین‌ها چندان آشکار نمی‌باشد ولی احتمالاً لوتیراستام با اثر بر این پروتئین‌ها، باعث ایجاد تغییراتی در رهاسازی گلومات و GABA می‌گردد. علاوه بر آن لووتیراستام کانال‌های کلسیمی نوع N را مهار کرده و آزاد شدن کلسیم را از منابع داخل سلولی مهار می‌کند.

### کاربردهای بالینی

لوتیراستام جهت درمان کمکی در صرع‌های پارشیال اطفال و بزرگسالان، صرع‌های تونیک کلونیک ژنرالیزه اولیه و صرع‌های میوکلونیک نوجوانان، وارد بازار شده است. دوز دارو جهت تجویز در بزرگسالان از ۵۰۰ یا ۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه آغاز می‌شود. دوزاژ دارو، هر ۲ تا ۴ هفته، ۱۰۰۰ میلی‌گرم افزایش می‌یابد و به حداکثر دوزاژ ۳۰۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌رسد. دارو به صورت روزی ۲ بار تجویز می‌گردد. از عوارض جانبی آن می‌توان به خواب‌آلودگی، آستنی و سرگیجه و عوارض کمتر رایج اما در عین حال جدی تغییرات خلق و رفتار اشاره نمود. واکنش‌های سایکوتیک عوارض کمتر شایع آن می‌باشد. واکنش‌های ایدیوسنکراتیک، نادر می‌باشد. تداخلات دارویی کمی دارد. لوتیراستام، توسط سیتوکروم P450 متابولیزه نمی‌شود. فرآورده‌های خوراکی شامل قرص‌های آهسته رهش و یک محصول وریدی می‌باشد.

### فارماکوکینتیک

جذب خوراکی لوتیراستام تقریباً کامل و سریع است و متاثر از وضعیت تغذیه نمی‌باشد. حداکثر غلظت پلاسمایی آن ۱/۳ ساعت پس از دریافت دارو، حاصل می‌شود. کینتیک آن خطی است و میزان اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۸-۶ ساعت است که ممکن است در سالمندان افزایش یابد. دو سوم دارو، دست نخورده در ادرار دفع می‌گردد و متابولیت فعالی برای آن شناخته نشده است.

## پرامپانل[4]

پرامپانل تنها آنتاگونیست گیرنده AMPA گلوتامات است که در درمان صرع پاریشال به تأیید رسیده است.

### مکانیسم عمل

پرامپانل به صورت پیش‌سیناپسی بر گیرنده AMPA (شکل ۱-۲۴) اثر می‌کند. به یک سایت آلوستریک بر کانال‌های AMPA و $Na^+/K^+$ وابسته به گلوتامات تأثیر گذاشته و بنابراین تأثیر غیر رقابتی بر گیرنده دارد. در حالی که مسدود شدن گیرنده NMDA در طول دوره ترشح مکرر، در سیستم عصبی مدل نورونی را کوتاه می‌کند. مسدود کردن AMPA به نظر می‌رسد به‌طور کامل این ترشح را مهار می‌کند.

### کاربردهای بالینی

پرامپانل به عنوان درمان کمکی صرع پاریشال با یا بدون جنرالیزاسیون ثانویه در بیماران ۱۲ سال یا بیشتر استفاده می‌شود. سه مطالعه سه فازی که شامل ۱۴۸۰ بیمار باشد تأثیر دارو را در مصرف یک بار در روز به تأیید رسانیده‌اند. محدوده دوز مؤثر از ۴ تا ۱۲ میلی‌گرم در روز می‌باشد. اگرچه دارو به‌طور

1- Levetiracetam
2- Piracetam
3- Synaptic vescular protein
4- prampanel

طبیعی به خوبی تحمل می‌شود یک تعداد کمی از بیماران عوارض جانبی خطرناکی نظیر عصبانیت، تحریک‌پذیری، پرخاشگری، با یا بدون پیشینه، از خود نشان می‌دهند. بیشترین عوارض جانبی آنها شامل سرگیجه، خواب‌آلودگی و سردرد می‌باشد. در دوزهای بالا ممکن است فرد از حرکت بازایستاده و بیفتد، اگرچه راش پوستی در ۱ تا ۲٪ حیوانات رخ می‌دهد اما تمام این عوارض با قطع دارو برطرف می‌شود.

## فارماکوکینتیک

پرامپانل نیمه عمر طولانی، بین ۷۰ تا ۱۱۰ ساعت دارد که اجازه می‌دهد تا بتوان آن را به صورت یک بار در روز مصرف کرد. مقدار پایه و سطح پلاسمایی پایدار آن آن ظرف کمتر از ۲ تا ۳ هفته حاصل نمی‌شود. کینتیک آن به صورت خطی و در حدود ۲ تا ۱۲ میلی‌گرم در روز است. نیمه عمر آن در نارسایی کبدی بسیار طولانی‌تر خواهد شد. جذب آن بسیار سریع بوده و دارو به‌طور کامل فراهمی‌زیستی خواهد داشت. اگرچه غذا جذب دارو را کاهش می‌دهد اما بر AUC تأثیر چندانی ندارد. پرامپانل به میزان ۹۵٪ به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. دارو از طریق اکسیداسیون اولیه و گلوکورونیداسیون ثانویه متابولیزه می‌شود. اگرچه متابولیسم اکسیداتیو به‌طور اولیه با واسطه CYP3A4 و CYP3A5 تحت تأثیر قرار می‌گیرد. اما تنها این دو نوع آنزیم دخالت نداشته و سایر مسیرها نیز مؤثرند.

## تداخلات دارویی

مهم‌ترین تداخل دارویی پرامپانل با القاکننده‌های CYP3A و سایر داروهای ضد صرع نظیر کاربامازپین، اکس‌کاربامازپین و فنی‌توئین رخ می‌دهد. تداخل دارو با الکل و داروهای ضد بارداری حاوی لوونوژسترول محتمل است. القاکننده‌های CYP3A ممکن است کلیرانس پرامپانل را افزایش دهند (تا ۵۰ تا ۷۰ درصد). این موضوع نیازمند توجه جدی در مصرف همزمان است. در صورتی که پرامپانل با کاربامازپین مصرف شود نیمه عمر آن از ۱۰۵ ساعت به ۲۵ ساعت کاهش می‌یابد. بنابراین نگرانی اندکی از مصرف مهارکننده‌های p450 جهت افزایش سطح پرامپانل (در مصرف همزمان) وجود دارد.

## رتیگابین (ازوگابین)[1]

رتیگابین در آمریکا (ازوگابین نامیده می‌شود) به عنوان یک داروی ضدصرع ناگهانی پاریشال در بالغین به تأیید رسید. این داروکانال‌های پتاسیم را تسهیل کرده و مکانیسم اثر واحدی دارد. جذب آن توسط دارو تحت تأثیر قرار نگرفته و کینتیک آن غیرخطی است. تداخل دارویی بسیار اندک دارد. کارآزمایی‌های بالینی سودمندی آن در صرع پارشیال را به اثبات رسانده و به عنوان درمان کمکی در صرع پارشیال ناگهانی در بزرگسالان مصرف می‌شود. محدوده دوز آن از ۶۰۰ تا ۱۲۰۰mg/day و به طور متوسط ۹۰۰mg/day می‌باشد. دوز معمول آن مستلزم تجویز به صورت سه بار در روز می‌باشد و در اغلب بیماران دوز بایستی تیتر شود. اغلب عوارض جانبی آن وابسته به دوز بوده شامل سرگیجه، بی‌خوابی، تاری دید، گیجی می‌باشد. اختلالات کارکردی مثانه بسیار متوسط بوده و وابسته به مکانیسم دارو بوده و در کارآزمایی‌هایی بالینی در ۹-۸ درصد از بیماران دیده می‌شود. در سال ۲۰۱۳ گزارشاتی مبنی بر بروز پیگمانتاسیون آبی‌رنگ در پوست و لب‌ها به ویژه در مصرف طولانی‌مدت در یک‌سوم بیماران تحت درمان ارائه شد. بروز پیگمانتاسیون شبکیه اگرچه غیر رایج ولی محتمل است که مستقل از تغییراتی است که در پوست رخ می‌دهد. کاهش دقت بینایی نیز مشاهده می‌شود اما شواهد در این زمینه بسیار اندک است اما به هر حال هر کدام از عوارض بالا می‌تواند دلیلی بر قطع مصرف رتیگابین باشد. بسیاری از کارشناسان توصیه می‌کنند که رتیگابین تنها زمانی مفید خواهد بود که نسبت به سایر داروهای ضد تشنج مقاومت وجود داشته باشد یا دوز آنها کافی نباشد. FDA اخیراً اعلام نموده است که تغییراتی در بسته‌بندی ازوگابین ایجاد نموده که هشدارهایی در مورد ناهنجاری‌های شبکیه‌ای، اختلالات بینایی و آبی شدن پوست داده است. اطلاعات بیشتر در
http://secure.medical//etter.org
w1430d# sthash.BN11EITYdpuf وجود دارد.

## روفینامید[2]

روفینامید مشتق تری‌آزول و با شباهت بسیار اندک به سایر داروهای ضدتشنج می‌باشد.

F, F, N, N=N, O, $NH_2$

Rufinamide

1- Retigabin (Ezogabine) 2- Rufinamide

### مکانیسم اثر

روفینامید در الکتروشوک حداکثر و آزمون‌های پنتیلن تترازول در موش و موش صحرایی مؤثر می‌باشد. این دارو تحریک پایدار و با فرکانس زیاد نورون‌ها در invitro را کاهش داده و طول دوره غیرفعال کانال‌های $Na^+$ را افزایش می‌دهد. برهمکنش معنی‌داری از این دارو بایستی GABA یا گیرنده‌های متابوتروفیک گلوتامات دیده شده است.

### کاربردهای بالینی

روفینامید در آمریکا به عنوان درمان کمکی در صرع ناشی از سندرم Lennox-Gastaut و در بیماران با سنین ۴ سال و یا بیشتر مصرف می‌شود. این دارو در برابر تمام انواع تشنجات ناشی از این سندرم و به ویژه در برابر صرع تونیک ـ کلونیک مؤثر می‌باشد. اطلاعات اخیر از تأثیر این دارو در صرع پارشیال حکایت دارد. درمان در کودکان به طور معمول با ۱۰mg/kg/d و در دو دوز مساوی آغاز شده و به میزان ۴۵mg/kg/d و یا ۳۲۰۰mg/d افزایش می‌یابد. افراد بالغ می‌توانند با دوز ۸۰۰-۴۰۰mg/d که به دو دوز مساوی تقسیم می‌شود آغاز کرده و حداکثر تا دوز ۳۲۰۰mg/d ادامه دهند. دارو بایستی با غذا مصرف شود. مهم‌ترین و رایج‌ترین عوارض جانبی دارو، خواب‌آلودگی، استفراغ، تب و اسهال می‌باشد.

### فارماکوکینتیک

روفینامید به خوبی جذب می‌شود اما اوج غلظت پلاسمائی آن بین ساعات ۴ تا ۶ پس از مصرف، ظاهر می‌شود. نیمه عمر آن ۶ تا ۱۰ ساعت و حداقل میزان اتصال به پروتئین بافتی را دارد. اگر چه دارو به طور گسترده‌ای به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود اما آنزیم‌های سیتوکرم P450 در این امر دخیل نمی‌باشند. این دارو اغلب در ادرار دفع می‌شود در حدود دوسوم دوز دارو به صورت یک متابولیت اسیدی دفع می‌شود. در یک مطالعه روفینامید اثرات معنی‌داری بر غلظت پلاسمایی سایر داروهای مورد استفاده در سندرم Lennox-Gastaut نظیر توپیرامات، لاموتریژین و یا والپروئیک اسید نداشت اما اطلاعات متناقضی از تداخل شدید این دارو با سایر AEDs حکایت دارد که بر اثرات روفینامید به ویژه در کودکان تأثیر دارد.

## استیریپنتول[1]

استیریپنتول اگر چه که مولکول جدیدی نیست، اما در سال ۲۰۰۷ و در اروپا به منظور مصرف در انواع خیلی خاص صرع به تأیید رسید. این دارو به عنوان درمان کمکی و با کلوبازام و والپروآت جهت درمان تشنجات تونیک ـ کلونیک جنرالیزه و در بیماران مبتلا به تشنجات میوکلونیک شیرخواران (SMEI, Dravets syndrome) که با مصرف کلوبازام و والپروآت به تنهایی درمان نمی‌شوند، مصرف می‌شود. مکانیسم اثر استیریپنتول به درستی شناخته نشده است اما نشان داده شده که انتقال گابائرژیک در مغز را، مشابه اثرات باربیتورات (برای مثال افزایش طول مدت باز بودن کانال‌های $Cl^-$ در مغز) افزایش می‌دهد. این دارو با مهار سیتوکروم P450 می‌تواند اثرات سایر $AED_s$ را افزایش دهد.

استیریپنتول مهار کننده قدرتمند CYP3A4، CYP1A2 و CYP2C19 می‌باشد. اثرات جانبی استیریپنتول به خودی خود کم بود اما این دارو می‌تواند سطح والپروآت، کلوپازام و متابولیت فعال آن یعنی نورکلوبازام[2] را افزایش دهد. به منظور اجتناب از عوارض جانبی آن این دارو بایستی با احتیاط مصرف شود. دوز آن پیچیده بوده و به طور معمول با کاهش داروهای همزمان شروع شده و سپس استیریپنتول با ۱۰ mg/kg/d شروع شده و به دوزهای بیشتر ارتقا می‌یابد. کینتیک استیریپنتول غیرخطی است.

## تیاگابین

تیاگابین[3]، مشتق اسید نیپکوتیک[4]، و به شیوه‌ای منطقی و هدفمند جهت مهار بازجذب GABA، طراحی شده است (برخلاف بعضی از کشف‌هایی که در آزمایشات به صورت تصادفی روی می‌دهند).

CH₃ / COOH / S / C=CH—CH₂—CH₂—N / S / CH₃

Tiagabine

### مکانیسم عمل

تیاگابین، مهارکننده بازجذب GSBA هم در نورون‌ها و هم در

1-Stiripentol
2- Norclobazam
3- Tiagabine
4- Nipecotic acid

گلیاها می‌باشد. عمدتاً ناقل ایزوفرم ۱ (GAT-1) را مهار می‌کند تا GAT-2 یا GAT-3 و همچنین میزان GABA خارج سلولی در نواحی مغز پیشین و هیپوکامپ یعنی مکانی که GAT1 بیان می‌شود، را افزایش می‌دهد. همچنین اثرات مهاری رهاسازی گابای سیناپسی را طولانی می‌کند ولی مهم‌ترین اثر آن تقویت مهار تونیک می‌باشد. در جوندگان علیه تشنج‌های ایجاد شده توسط kindle مؤثر بوده است ولی در مدل‌های حداکثر الکتروشوک، ضعیف عمل کرده است که این امر نیز مؤید اثر غالب آن در نواحی مغز پیشین و هیپوکامپ می‌باشد.

## کاربردهای بالینی

تیاگابین، به عنوان یک درمان کمکی در صرع‌های پارشیال و در بازه دوز ۱۶-۵۶mg/d مفید می‌باشد. گاهی دوزهای منقسم حتی تا ۴ بار در روز، ضروری می‌باشد. عوارض جانبی کم و وابسته به دوزی وجود دارند که شامل عصبی‌شدگی، سرگیجه، ترمور، اختلال در تمرکز و افسردگی می‌باشد. در صورت پیشرفت کنفوزیون، خواب‌آلودگی یا آتاکسی باید مصرف دارو را قطع نمود. به ندرت سایکوز بروز کرده است. دارو در بعضی از بیماران به خصوص کسانی که با هدف دیگری دارو را مصرف می‌کرده‌اند، باعث بروز تشنج شده است. راش یکی دیگر از عوارض ایدیوسنکراتیک ناشایع می‌باشد.

## فارماکوکینتیک

فراهمی‌زیستی تیاگابین، ۱۰۰-۹۰ درصد می‌باشد. کینتیک خطی دارد و به میزان بالایی به پروتئین‌ها متصل می‌شود. نیمه عمر آن ۸-۵ ساعت است که در حضور داروهای القاءکننده آنزیمی، کاهش می‌یابد. غذا، میزان غلظت حداکثر پلاسمایی دارو را کاهش می‌دهد ولی ناحیه زیرمنحنی غلظت را تغییری نمی‌دهد (فصل ۳ را ببینید). نارسایی کبدی باعث کاهش خفیف کلیرانس دارو می‌شود که احتمالاً نیاز به کاهش دوز آن را ضروری می‌سازد. دارو در کبد و توسط CYP3A، اکسیده می‌شود. حذف آن عمدتاً از طریق مدفوع (۶۵-۶۰ درصد) و ادرار (۲۵ درصد) می‌باشد.

# توپیرامات

توپیرامات[1] یک دارو با ساختار مونوساکاریدی است که از نظر ساختاری، از سایر داروهای ضدصرع متفاوت می‌باشد.

$CH_2-OSO_2NH_2$

**Topiramate**

## مکانیسم عمل

توپیرامات، همچون فنی‌توئین و کاربامازپین باعث مهار انفجارهای مکرر نورون‌های طناب نخاعی کشت داده شده می‌گردد. مکانیسم عمل آن احتمالاً بلوک کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ می‌باشد. این دارو همچنین بر کانال‌های کلسیم (نوع L) وابسته به ولتاژ بالا اثر می‌گذارد. همچنین به نظر می‌رسد، توپیرامات اثرات مهاری GABA را نیز تقویت نماید. توپیرامات این اثرات را از طریق اتصال به مکانی متفاوت از بنزودیازپین‌ها و باربیتورات‌ها، اعمال می‌نماید. توپیرامات همچنین اثرات تحریکی کائینات[2] بر گیرنده‌های گلوتامات را مهار می‌کند. اثرات متعدد توپیرامات، احتمالاً ناشی از اثرات اولیه آن بر کینازهایی است که فسفریلاسیون کانال‌های یونی وابسته به ولتاژ یا وابسته به لیگاند را تغییر می‌دهند.

## کاربردهای بالینی

کارآزمایی‌های بالینی انجام شده به صورت مونوتراپی، تأثیر توپیرامات در صرع‌های ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک و پارشیال را نشان می‌دهند. دارو طیف اثر وسیعی دارد و دارای اثرات مفیدی بر سندرم لنوکس ـ گستات[3] و سندرم وست و حتی صرع‌های ابسنس و اسپاسم شیرخواران می‌باشد. توپیرامات همچنین جهت درمان سردردهای میگرنی نیز به تایید رسیده است. مصرف این دارو در اختلالات روانشناختی همچنان مورد بحث بوده و اطلاعات قابل اعتمادی هنوز در دسترس نیست. دوزاژ تجویزی دارو متغیر است و از ۲۰۰mg/d تا ۶۰۰mg/d در نوسان است. در معدودی از آنها به علت ایجاد تحمل دارویی، بیش از ۱۰۰۰mg/d نیز تجویز می‌گردد. اغلب پزشکان، دارو را از کمترین دوز (۵۰mg/d) آغاز می‌کنند و جهت اجتناب از عوارض جانبی، به آرامی دوز آن را می‌افزایند. در مطالعات متعددی استفاده از توپیرامات به صورت مونوتراپی منجر به نتایج امیدوارکننده‌ای

1- Topiramate
2- Kainate
3- Lennox-Gestaut

شده است. هیچ عارضه ایدیوسنکراتیکی از این دارو گزارش نشده است ولی عوارض جانبی همچون بی‌خوابی، خستگی، گیجی، کندشدن فرآیندهای شناختی، پاراستزی، عصبیت و گیجی ممکن است طی ۴ هفته اول درمان روی دهد. بروز میوپی حاد یا گلوکوما، قطع سریع دارو را ایجاب می‌نماید. مواردی از ایجاد سنگ‌های مجاری ادراری نیز گزارش شده است، این دارو دارای اثرات تراتوژنیک در سلول‌های حیوانی بوده و مواجه داخل رحمی جنین‌های پسر با این دارو باعث هیپوسپادیازیس شده است هر چند رابطه علت و معلولی خاص برای آن متصور نمی‌باشد.

### فارماکوکینتیک

توپیرامات به سرعت جذب می‌شود (حدوداً ۲ ساعت) و فراهمی زیستی آن ۸۰٪ می‌باشد. تغذیه هیچ اثری بر جذب خوراکی آن ندارد، به میزان کمی (۱۵ درصد) به پروتئین‌های پلاسما، متصل می‌شود و تا حد متوسطی (۵۰-۲۰ درصد) در بدن متابولیزه می‌شود. هیچ متابولیت فعالی ندارد. دارو عمدتاً دست نخورده در ادرار دفع می‌شود. نیمه عمر آن ۲۰ تا ۳۰ ساعت می‌باشد. یک فرآهمی زیستی آهسته‌رش که به منظور مصرف یک بار در روز ساخته شده نیز موجود است. هر چند نارسایی کلیوی و یا اختلالات کبدی باعث افزایش سطوح خونی این دارو می‌شود ولی سن یا جنسیت هیچ اثری بر القاء آنزیمی و مهار متابولیزاسیون آن ندارند. کینتیک دارو نیز به صورت خطی می‌باشد. تداخلات دارویی ممکن است روی داده و تا حدی پیچیده باشد ولی تأثیر عمده آن بر سطح خونی توپیرامات می‌باشد تا سایر داروهای ضدصرع. توپیرامات از تأثیر داروهای ضدبارداری می‌کاهد و به همین دلیل ممکن است تجویز استروژن با دوزهای بالاتری را ایجاب نماید.

## ویگاباترین

جستجو جهت یافتن داروهایی که اثرات سیستم GABA را افزایش دهند، منجر به یافتن آگونیست‌های GABA، پیش داروهای آن، مهارکننده‌های گابا ترانس آمیناز و مهارکننده‌های بازجذب GABA گردیده است. ویگاباترین[1] یکی از همین داروها است.

$$CH_2{=}CH-\underset{\underset{NH_2}{|}}{CH}-CH_2-CH_2-COOH$$

**Vigabatrin**

### مکانیسم عمل

ویگاباترین مهارکننده غیرقابل برگشت گابا آمینوترانسفراز[2] کبدی (GABA-T) می‌باشد، آنزیمی که در تجزیه GABA نقش دارد. ویگاباترین همچنین، احتمالاً ناقل وزیکولی GABA را نیز مهار می‌کند. ویگاباترین باعث افزایش پایدار غلظت GABA خارج سلولی در مغز می‌شود که منجر به حساسیت‌زدایی گیرنده‌های سیناپسی $GABA_A$ ولی فعال‌شدن مداوم گیرنده‌های $GABA_A$ غیرسیناپسی و متعاقباً ایجاد تون مهاری می‌شود. همچنین احتمالاً به دنبال افزایش غلظت GABA کاهش ثانویه سنتز گلوتامات در مغز روی می‌دهد. این دارو در طیف گسترده‌ای از تشنج‌ها، مؤثر می‌باشد. ویگاباترین به فرم "راسمات"[3]، انانیتومر (+) و انانتیومر (-) R که غیرفعال است، در بازار دارویی موجود است.

### کاربردهای بالینی

ویگاباترین در درمان تشنج‌های پارشیال و اسپاسم شیرخوارگی مؤثر می‌باشد. نیمه عمر آن حدوداً ۸-۶ ساعت است ولی شواهد قابل ملاحظه‌ای مؤید اثرات فارماکولوژیک طولانی مدت دارو می‌باشند، لذا به نظر می‌رسد طول عمر دارو و طول اثرات آن ارتباط چندانی با هم نداشته باشند. در نوزدان دوز آن ۱۵۰-۵۰ mg/d است. در بزرگسالان، ویگاباترین با دوز ۵۰۰mg، دو بار در روز آغاز می‌شود. بروز حداکثر تأثیرات ویگاباترین، نیازمند دریافت ۳g-۲ دارو به صورت روزانه (در موارد نادری بیشتر از این دوز مورد نیاز است) می‌باشد. از عوارض عمده این دارو می‌توان به خواب‌آلودگی، گیجی و افزایش وزن اشاره نمود. از عوارض کمتر شایع ولی مشکل‌ساز می‌توان به برانگیختگی، گیجی و سایکوز اشاره نمود. بدین سبب وجود زمینه قبلی اختلالات روانی، از موارد منع مصرف این دارو محسوب می‌شود. ایجاد عارضه‌ای چون ادم برگشت‌پذیر داخل مغزی[4] در سگ‌ها و موش‌های صحرایی، باعث تأخیر در معرفی این دارو در سطح بین‌المللی گردید. هر چند چنین اختلالی اخیراً در نوزادانی که از این دارو استفاده نموده‌اند مشاهده شده است اما تأثیر بالینی آن هنوز ناشناخته است. به‌علاوه درمان طولانی‌مدت با ویگاباترین سبب نقص در دید محیطی ۳۰ تا ۵۰٪ بیماران می‌شود. وجود ضایعه در شبکیه با افزایش مواجهه دارو افزایش می‌یابد و برگشت‌ناپذیر نیست. تکنیک‌های جدید نظیر توموگرافی چشمی ممکن است این نقص را بهتر تعریف کنند. به همین دلیل مصرف

1- Vigabatrin
2- GABA aminotransferse
3- Racemate
4- Reversible intramyelinic edema

ویگاباترین صرفاً به بیمارانی که در برابر رژیم‌های دارویی دیگر مقاوم بوده‌اند ـ مانند بیماران مبتلا به اسپاسم‌های کودکی[1] محدود شده است.

## زونی‌سامید

زونی‌سامید[2]، از مشتقات سولفونامیدی می‌باشد. به نظر می‌رسد عمده جایگاه اثر آن کانال‌های سدیمی باشند ولی احتمالاً بر کانال‌های کلسیمی نوع T وابسته به ولتاژ نیز مؤثر می‌باشد. این دارو علیه صرع‌های پارشیال و ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک، مؤثر می‌باشد و همچنین تا حدی علیه اسپاسم‌های شیرخوارگی و بعضی میوکلونوس‌های خاص، تأثیر دارد. فراهمی زیستی آن خوب است، کینتیک آن خطی است. میزان اتصال آن به پروتئین‌های پلاسما و حذف کلیوی آن کم می‌باشد. نیمه عمر دارو ۳-۱ روز است. دوزدارو از ۱۰۰mg/d تا ۶۰۰mg/d در بزرگسالان و از ۴mg/d تا ۱۲mg/d در کودکان متغیر می‌باشد. از عوارض جانبی آن، می‌توان به خواب‌آلودگی، اختلالات شناختی و راش‌های بالقوه جدی پوستی اشاره نمود. زونی‌سامید هیچ تداخلی با سایر داروهای ضدصرع ندارد.

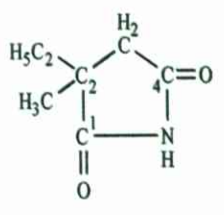
## داروهای مورد استفاده در صرع‌های ژنرالیزه

## اتوسوکسیماید

اتوسوکسیماید[3]، در سال ۱۹۶۰ به عنوان سومین سوکسیماید، روانه بازار دارویی ایالات متحده گردید. اتوسوکسیماید دارای اثرات بسیار کمی علیه صرع‌های ناشی از جریان‌های بالای الکتروشوک بوده است ولی به خوبی علیه صرع‌های پنتیلن تترازول مؤثر است. این دارو به عنوان "داروی ویژه صرع پتی‌مال" (صرع کوچک)[4] معرفی شده است.

### شیمی

اتوسوکسامید، آخرین داروی ضدصرع با ساختار اورئید حلقوی[5] است که به بازار دارویی شده است. سه داروی سوکسینامیدی موجود در بازار ایالات متحده، اتوسوکسیماید، فن‌سوکسیماید و مت سوکسیماید می‌باشند. متوسوکسیماید و فن‌سوکسیماید، دارای گروه‌های جایگزینی فنیل هستند، حال آنکه اتوسوکسیماید، به‌صورت ۲- اتیل -۲- متیل سوکسینیماید، می‌باشد.




**Ethosuximide**

### مکانیسم عمل

اتوسوکسیماید، اثرات قابل توجهی بر جریان کلسیمی دارد و جریان با آستانه پایین (T-type) را کاهش می‌دهد. این اثرات، در غلظت‌های مناسب درمانی در نورون‌های تالاموس دیده می‌شود. به نظر می‌رسد، جریان نوع T، با ایجاد یک ضربان‌ساز[6] در نورون‌های تالاموس، باعث تولید تخلیه‌های الکتریکی متناوب کورتیکال و در نتیجه بروز حملات ابسانس می‌گردند. احتمالاً داروی اتوسوکسیماید با مهار جریان کلسیمی باعث بروز اثرات ضدصرع می‌شود. اثر این دارو در مهار کانال‌های $K^+$ نیز ممکن است معنی‌دار باشد.

### کاربردهای بالینی

همانطور که از فعالیت اتوسوکسیماید در مدل‌های آزمایشگاهی انتظار می‌رود، این دارو اثر خاصی در برابر صرع ابسانس دارد اما طیف فعالیت بالینی آن بسیار باریک است. تأیید اثر این دارو در صرع ابسنس در انسان با روش‌های ثبت بلندمدت الکتروانسفالوگرافی حاصل گشته است. اطلاعات به دست آمده همچنان نشان می‌دهد که اتوسوکسیماید و والپروآت داروهای انتخابی در درمان صرع ابسنس بوده و نسبت به لاموتریژین در این زمینه مؤثرترند.

### فارماکوکینتیک

جذب اتوسوکسیماید، به صورت خوراکی کامل می‌باشد. ۳ تا ۷ ساعت پس از خوردن کپسول‌های حاوی این قرص، حداکثر سطح خونی آن حاصل می‌شود. اتوسوکسیماید به پروتئین‌های پلاسما، متصل نمی‌شود. اتوسوکسیماید، به تمامی و عمدتاً از طریق هیدروکسیلاسیون، متابولیزه می‌شود. کلیرانس کلی این

1- Infantile spasms
2- Zonisamide
3- Ethosuximide
4- Pure petitmal
5- Cyclic ureid strueture
6- Pacemaker

دارو بسیار کم می‌باشد (۰/۲۵L/kg/d). به همین دلیل نیمه عمر آن نسبتاً بالا و حدود ۴۰ ساعت است هر چند نیمه عمر ۷۲-۱۸ ساعت نیز گزارش شده است.

## سطوح درمانی و مقدار مصرف

دوز ۷۵۰-۱۵۰۰mg/d باعث ایجاد سطح درمانی ۶۰-۱۰۰mcg/mL می‌شود گرچه گاهی ممکن است، سطوح درمانی کمتر یا بیشتر نیز در بعضی از بیماران (تا ۱۲۵mcg/mL) ضروری یا قابل تحمل می‌باشد. بین دوزدارو و غلظت تثبیت شده پلاسمایی، رابطه‌ای خطی برقرار است. دارو به طور شایع به صورت دو بار در روز تجویز می‌شود. البته تجویز یک بار در روز آن نیز در صورتی که منجر به عوارض جانبی گوارشی نشود، مجاز است.

## تداخلات دارویی و سمیت

تجویز همزمان اتوسوکسیماید و والپروئیک اسید باعث کاهش کلیرانس اتوسوکسیماید می‌شود و با مهار متابولیسم آن غلظت پایدار شده پلاسمایی دارو افزایش می‌یابد. تاکنون تداخل دارویی با اهمیت دیگری در رابطه با اتوسوکسیماید، گزارش نشده است. از شایع‌ترین عوارض جانبی وابسته به دوزدارو، می‌توان به ناراحتی‌های گوارشی، درد، تهوع، و استفراغ اشاره نمود. با کاهش دوز موقت دارو، می‌توان به بدن اجازه داد تا به صورت تدریجی با دوزدارو، تطابق حاصل نماید. از سایر عوارض وابسته به دوز می‌توان خواب‌آلودگی گذرا یا گیجی، سکسکه و سرخوشی اشاره نمود. تغییرات رفتاری، عموماً با ادامه درمان بهبود می‌یابند. عوارض جانبی ایدوسنکراتیک یا مستقل از دوز اتوسوکسیماید، معمولاً بسیار نادر است.

# فن‌سوکسیماید و مت‌سوکسیماید

فن‌سوکسیماید[1] (که از دسترس خارج شده است) و مت‌سوکسیماید[2]، دو داروی فنیل سوکسینمید هستند که پیش از اتوسوکسیماید ساخته و به بازار دارویی عرضه شده‌اند. این داروها عمدتاً جهت صرع‌های ابسنس کاربرد دارند. مت‌سوکسیماید، عموماً پرعارضه‌تر و فن‌سوکسیماید، معمولاً کم‌اثرتر از اتوسوکسیماید می‌باشد. برخلاف اتوسوکسیماید، این دو دارو، تا حدی در حملات تشنجی ناشی از الکتروشوک مؤثر هستند و مت‌سوکسیماید، توسط بعضی از محققان، جهت درمان صرع‌های پارشیال به کار گرفته شده است.

# والپروئیک اسید و سدیم والپروات

اثرات ضدصرعی والپروات سدیم[3]، که به صورت اسیدآزاد یعنی اسید والپروئیک[4] نیز استفاده می‌شود، زمانی کشف گردید که از آن به عنوان حلال در سایر تحقیقات دارویی استفاده می‌شد. این دارو از سال ۱۹۶۹ وارد بازار دارویی فرانسه گردید ولی تا سال ۱۹۷۸ عرضه آن در ایالات متحده به تأیید نرسیده بود. اسید والپروئیک، در pH طبیعی بدن، کاملاً یونیزه می‌شود. به همین دلیل به نظر می‌رسد شکل فعال دارو چه در مورد اسید والپروئیک و چه نمک آن، یون والپروات باشد.

## شیمی

اسید والپروئیک، یکی از انواع اسیدهای چرب کربوکسیلیک با اثرات ضد صرع می‌باشد. به نظر می‌رسد بیشترین تأثیر ضدصرعی، مربوط به طول زنجیره کربنی ۸-۵ اتمی آن باشد. آمیدها و همچنین استرهای اسید والپروئیک نیز، داروی ضدصرع فعالی می‌باشند.

$$\begin{matrix} CH_3-CH_2-CH_2 \\ CH_3-CH_2-CH_2 \end{matrix} > CH-COOH$$

Valproic acid

## مکانیسم عمل

به نظر می‌رسد، سیر زمانی اثرات ضدصرع این داروها، ارتباط بسیار کمی با سطح خونی یا بافتی داروهای والد داشته باشد. این یافته، توجهات را به متابولیت‌های فعال و روند متابولیسم والپروئیک اسید، معطوف داشته است. والپروئیک اسید بر هر دو نوع صرع ناشی از الکتروشوک و پنتیلین تترازول مؤثر بوده است. همچون فنی‌توئین و کاربامازپین، والپروات، انفجارهای مکرر و فرکانس بالای نورون‌ها را در محیط کشت مهار می‌کند. اثرات ضد صرع‌های پارشیال، این دارو، احتمالاً از تأثیر آن به جریان $Na^+$ ناشی می‌شود. ممکن است بلوک گیرنده‌های NMDA که واسطه‌های مسیرهای متابولیکی نیز هستند در ایجاد این اثرات نقش داشته باشد. امروزه توجهات به نقش والپروئیک اسید بر کانال‌های GABA معطوف شده است. مطالعات متعددی، مؤید افزایش میزان GABA در مغز، پس از تجویز والپروات می‌باشد،

1- Phenosuximide
2- Methsuximide
3- Sodium valproate
4- Valproic acid

هر چند تاکنون مکانیسم این افزایش، همچنان پنهان مانده است. والپروات باعث تسهیل عملکرد آنزیم گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز[1] می‌شود. این آنزیم مسؤول ساخت GABA می‌باشد. از سوی دیگر ممکن است تأثیر مهاری بر پروتئین حامل GABA (GAT-1) در این امر، نقش داشته باشد. دوزهای بسیار بالای والپروات، GABA ترانس‌آمیناز را در مغز مهار کرده و در نتیجه، مانع تجزیه GABA می‌گردد. ولی در دوزهای پایینی که والپروات، صرع‌های ناشی از پنتیلن تترازول را مهار می‌نماید، سطوح GABA مغزی، تغییری نمی‌کند. همچنین والپروات باعث کاهش میزان آسپارات در مغز موش‌های صحرایی شده است، هر چند ارتباط این امر با اثرات ضدصرع این دارو نامشخص می‌باشد.

والپروئیک اسید، مهارکننده قدرتمند هیستون داستیلاز[2] می‌باشد که از خلال این مکانیسم، رونویسی بسیاری از ژن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. اثراتی مشابه ولی با درجاتی کمتر، در به کارگیری سایر داروهای ضدصرع (توپیرامات، کاربامازپین و متابولیت‌های لوتیراستام) نیز گزارش شده است.

## کاربردهای بالینی

والپروات دارای تأثیرات مفید ضدتشنج‌های ابسنس می‌باشد و اغلب در بیمارانی که به طور همزمان حملات صرعی تونیک ـ کلونیک را نیز تجربه می‌کنند، نسبت به والپروات ترجیح داده می‌شود. توانایی والپروات اسید، در کنترل بعضی از انواع خاص صرع‌های میوکلونیک، بی‌نظیر است. در بعضی از بیماران، این اثرات بسیار شگرف بوده است. دارو در صرعهای ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک، به ویژه صرع‌هایی که از ابتدا به صورت ژنرالیزه روی می‌دهند، بسیار مؤثر است. تعداد کمی از بیماران مبتلا به صرع‌های آتونیک، نیز ممکن است به این دارو پاسخ دهند. بعضی شواهد مؤید آن است که والپروئیک اسید، در صرع‌های پارشیال نیز مؤثر می‌باشد. این دارو از لحاظ طیف اثر همچون سایر داروها در درمان صرع مؤثر است. فرآورده‌های وریدی این دارو گاهی جهت مصرف در درمان صرع پایدار استفاده می‌شود.

از سایر کاربردهای والپروئیک اسید، می‌توان به نقش آن در کنترل اختلالات دو قطبی و پیشگیری از حملات میگرنی، اشاره نمود.

## فارماکوکینتیک

والپروات، به خوبی پس از تجویز خوراکی، جذب می‌شود و فراهمی زیستی آن بیش از ۸۰ درصد می‌باشد. حداکثر سطح خونی آن طی ۲ ساعت بعد از مصرف دارو، حاصل می‌شود. غذا، میزان جذب دارو را کم می‌کند و تجویز دارو پس از غذا، عوارض آن را کاهش می‌دهد.

۹۰٪ دارو به پروتئین‌های پلاسما، متصل می‌شود. هر چند سطوح دارویی بیش از ۱۵۰mcg/mL در خون باعث کاهش میزان داروی متصل به پروتئین‌های پلاسما می‌شود. از آنجایی که والپروات هم به میزان زیاد یونیزه شده و هم به پروتئین‌های پلاسما، اتصال می‌یابد، انتشار آن عمدتاً به مایع خارج سلولی محدود می‌گردد و حجم انتشار آن، حدوداً ۰/۱۵L/kg می‌باشد. دوزهای بالاتر دارو، میزان والپروات آزاد را افزایش می‌دهند و به همین دلیل سطح کلی دارو از میزان مورد انتظار، کمتر می‌باشد. به همین دلیل سنجش سطوح کلی و سطح آزاد دارو، از نقطه نظر بالینی دارای اثرات مفیدی می‌باشد. کلیرانس والپروات، اندک و وابسته به دوز می‌باشد. نیمه عمر آن از ۹ تا ۱۸ ساعت تغییر می‌کند. حدوداً ۲۰٪ دارو، مستقیماً کونژوگه شده و دفع می‌گردد.

نمک‌های سدیمی والپروات در بازار اروپا، به صورت قرص‌هایی هستند که تا حدی جاذب رطوبت می‌باشند. در آمریکای مرکزی و جنوبی، نمک‌های منیزیومی موجود است که کمتر رطوبت را جذب می‌نمایند. والپروئیک اسید به تنهایی، ابتدا در ایالات متحده و به صورت کپسول‌هایی حاوی روغن ذرت به بازار عرضه گردید. نمک سدیم آن نیز به صورت شربت و عموماً جهت تجویز در اطفال در دسترس می‌باشد. همچنین قرص حاوی دیوالپروکس سدیم[3] که دارای پوششی است و در روده، دارو را رها می‌سازد، در بازار دارویی ایالات متحده موجود است. این داروی تأیید شده، فرآورده‌ای ترکیبی از والپروئیک اسید و والپروات سدیم با نسبت ۱:۱ می‌باشد که فراهمی زیستی آن شبیه فرم کپسول‌دار می‌باشد ولی بسیار آهسته‌تر جذب می‌شود و مورد ترجیح بسیاری از بیماران می‌باشد. حداکثر سطح خونی دارو در خون پس از تجویز قرص حاوی پوشش روده‌ای، ۴-۳ ساعت می‌باشد. فرمولاسیون آهسته‌رهش بسیاری موجود می‌باشد؛ که همه از لحاظ بیولوژیک یکسان نمی‌باشند و نیازمند تعدیل دوز می‌باشند.

## سطوح درمانی و مقدار مصرف

در بعضی از بیماران، دوز روزانه ۳۰-۲۵mg/kg/d کفایت می‌کند حال آن که در برخی دیگر ۶۰mg/kg/d و یا حتی بیش از این، مورد نیاز می‌باشد. سطوح درمانی والپروات از ۵۰mcg/mL تا

1- Glutamic acid decarboxylase -GAD
2- Histon deacytylase
3- Divalproex sodium

۱۰۰mcg/mL در نوسان می‌باشد.

## تداخلات دارویی

والپروات سبب جدا شدن فنی‌توئین از اتصال به پرولین پلاسمایی می‌شود. علاوه بر این نوع تداخل والپروات متابولیسم بعضی از داروها همچون فنوباربیتال، فنی‌توئین و کاربامازپین را مهار کرده و باعث افزایش غلظت خونی پایدار شده آنها می‌گردد. به عنوان مثال متابولیسم فنوباربیتال، ممکن است باعث افزایش سریع خونی باربیتورات‌ها و به دنبال آن استیپور و کما گردد. والپروات می‌تواند سبب کاهش چشمگیر کلیرانس لاموتریژین شود.

## سمیت

از شایع‌ترین عوارض جانبی وابسته به دوز والپروات، می‌توان به تهوع، استفراغ و سایر شکایات گوارشی همچون دردهای شکمی و سوزش‌های سردل اشاره کرد. جهت پیشگیری از بروز علائم فوق، شروع دارو باید به صورت تدریجی صورت پذیرد. اثرات آرام‌بخش با مصرف والپروات به تنهایی، ناشایع می‌باشد ولی افزودن والپروات به دارویی مثل فنوباربیتال، باعث بروز چنین اثری می‌گردد. مصرف دوزهای بالای والپروات با ترمورهای ظریفی همراه است. از سایر عوارض قابل برگشت دارو که در تعداد کمی از بیماران دیده می‌شود، می‌توان به افزایش وزن، اشتها و همچنین ریزش مو اشاره کرد.

عارضه ایدیوسنکراتیک والپروات، عمدتاً به عوارض کبدی آن محدود می‌شود که گاه ممکن است، بسیار شدید باشد. بی‌شک عوارض کبدی ناشی از مصرف والپروات، به تنهایی منجر به مرگ بیش از ۵۰ بیمار، در ایالات متحده شده است. خطر بروز چنین عارضه‌ای در بیماران با سن کمتر از ۲ سال و بیمارانی که داروهای متعددی دریافت می‌دارند، بیشتر است. در ابتدا ممکن است سطوح آمینوترانسفرازهای کبدی افزایش نیافته باشد ولی در نهایت میزان این آنزیم‌ها، غیر طبیعی می‌گردد. اغلب مرگ و میر طی ۴ ماه بعد از آغاز درمان به وقوع پیوسته است. به محض شک به عارضه کبدی، باید تجویز خوراکی یا داخل وریدی ال ـ کارنیتین[1] آغاز شود. با آغاز درمان با والپروات، باید بیماران تحت پیگیری دقیق عملکرد کبدی قرار داشته باشند. قطع دارو در بعضی از بیماران با بهبود عوارض کبدی همراه بوده است. عارضه ایدیوسنکراتیک دیگری که به والپروئیک اسید نسبت داده می‌شود، ترومبوسیتوپنی است، هر چند مدارک مستندی از بیماران با خونریزی‌های غیرطبیعی در دست نمی‌باشد. در نهایت باید خاطرنشان ساخت که والپروئیک اسید، دارویی بسیار مؤثر و یک داروی ضدصرع مشهور می‌باشد که تنها در تعداد معدودی از بیماران، باعث عوارض شدید آن می‌گردد.

بعضی از مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده مؤید افزایش میزان اسپینابیفیدا (Spinabifida) در فرزندان زنانی بوده است که طی دوران حاملگی، والپروئیک اسید مصرف کرده‌اند. همچنین گزارشاتی نیز از بروز ناهنجاری‌های قلبی ـ عروقی، دهانی ـ صورتی و ضایعات انگشتان موجود می‌باشد. چنین عوارضی را هنگام تجویز دارو حین حاملگی، باید به شدت در نظر داشت.

# اکسازولیدین دیون‌ها

**تری‌متادیون**[2]، اولین اکسازولیدین دیونی (شکل ۳-۲۴) بوده است که به عنوان داروی ضدصرع، در سال ۱۹۴۵ معرفی گردید و همچنان تا قبل از ظهور سوکسینامیدها در دهه ۱۹۵۰ داروی انتخابی در صرع‌های ابسنس بود. امروزه موارد مصرف اکسازولیدین دیون‌ها[3] (تری‌متادیون، پارامتادیون[4]) و دی‌متادیون[5] بسیار محدود می‌باشد. دو داروی اخیر خیلی در دسترس نیستند.

این ترکیبات علیه صرع‌های ناشی از پنتیلن تترازول فعال می‌باشند. تری‌متادیون آستانه تخلیه‌های الکتریکی را پس از تحریکات مکرر تالاموس، افزایش می‌دهد. این دارو یا بهتر است بگوییم متابولیت فعال آن دی‌متادیون ـ از اثراتی مشابه اتوسوکسیماید بر جریان‌های $Ca^{2+}$ تالاموسی (کاهش جریان کلسیمی نوع T)، برخوردار است. بنابراین، سرکوب صرع‌های ابسنس، احتمالاً به عملکرد دارو در ضربان‌سازی نورون‌های تالاموس، بر می‌گردد.

تری‌متادیون، به سرعت جذب شده و طی ۱ ساعت پس از تجویز، حداکثر سطح خونی آن حاصل می‌شود و به پروتئین‌های پلاسما، اتصالی ندارد. تری‌متادیون در کبد طی فرآیندهای دمتیلاسیون به دی‌متادیون تبدیل می‌شود که دارای اثرات ضدصرعی عمده‌ای می‌باشد. نیمه عمر دی‌متادیون بسیار طولانی است (۲۴۰ ساعت). تاکنون سطوح درمانی دقیقی جهت تری‌متادیون گزارش نشده است گرچه گمان می‌شود سطوح خونی بالاتر از ۲۰mcg/mL جهت تری‌متادیون و سطح خونی بالاتر از ۷۰۰mcg/mL جهت دی‌متادیون ضروری باشد. تجویز روزانه ۳۰mg/kg/d از تری‌متادیون جهت رسیدن به این سطوح خونی، مورد نیاز می‌باشد.

1- L-carnitine
2- Trimethadione
3- Oxazolidinediones
4- Paramethadion
5- Dimethadion

شایعترین و آزاردهنده‌ترین عارضه جانبی وابسته به دوز اکسازولیدین‌دیون‌ها خواب‌آلودگی است. تری‌متادیون با عوارض جانبی بسیاری همراه بوده که برخی از آنها بسیار شدید هستند. این داروها در دوران بارداری نباید مصرف شوند.

## سایر داروهایی که در کنترل صرع مورد استفاده قرار می‌گیرند

بعضی از داروهایی که کاربرد اصلی آنها کنترل صرع نمی‌باشد، در این قسمت مورد بحث قرار می‌گیرد.

### بنزودیازپین‌ها

۶ بنزودیازپین دارای نقش عمده در درمان صرع می‌باشند (فصل ۲۲ را ببینید). اگر چه بسیاری از بنزودیازپین‌ها، دارای ساختمان شیمیایی بسیار مشابهی هستند، ولی تغییرات کوچکی در ساختمان آنها باعث اختلاف در فعالیت و فارماکوکینتیک آنها می‌شود. دو مکانیسم عمل جهت آثار ضدصرع این داروها وجود دارد که به درجات مختلف توسط این ۶ بنزودیازپین به کار گرفته می‌شود. اساس این ادعا آن است که دیازپام دارای اثرات بیشتر بر انواع صرع ناشی از الکتروشوک می‌باشد، حال آن که کلونازپام تأثیر بیشتری را بر صرع‌های القا شده توسط پنتیلن تترازول، دارا می‌باشد (اثر دوم با عمل بر روی جایگاه آلوستریک گیرنده بنزودیازپین گابا میسر می‌شود). مکانیسم‌های عمل احتمالی در بخش ۲۲، مورد بحث قرار گرفته است.

تجویز **دیازپام** به شیوه داخل وریدی یا رکتال باعث توقف سریع فعالیت‌های صرعی مداوم به ویژه، صرع‌های استاتوس تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه می‌گردد (به ادامه بحث توجه کنید). گاه تجویز طولانی مدت دیازپام توصیه می‌گردد ولی به نظر می‌رسد چندان تأثیری نداشته باشد، چرا که به سرعت نسبت به این دارو، تحمل ایجاد می‌شود. ژل رکتال این دارو نیز جهت کنترل حاد حملات صرع‌های عودکننده در بیماران به کار گرفته می‌شود. در بعضی از مطالعات به نظر می‌رسد، **لورازپام**[1] نسبت به دیازپام از طول اثر و تأثیر بیشتری در درمان صرع‌های استاتوس اپیلپتیکوس برخوردار باشد و توسط بسیاری از متخصصان ترجیح داده شود.

**کلونازپام**[2]، یک داروی طولانی اثر است که اثربخشی آن در صرع‌های ابسانس به اثبات رسیده است. این دارو، یکی از قدرتمندترین داروهای ضدصرع شناخته شده می‌باشد (هر میلی‌گرم از دارو نسبت به وزن مشابه از سایر داروها). این دارو همچنین در بعضی از موارد صرع‌های میوکلونیک نیز مؤثر بوده است و در مواردی از اسپاسم‌های شیرخوارگی نیز مورد کارآزمایی قرار گرفته است. اثرات آرام‌بخش دارو به ویژه در اوایل آغاز دارو، بسیار مشهود می‌باشد. دوز شروع دارو، باید بسیار کم باشد. حداکثر دوز قابل تحمل این دارو ۰/۱mg/kg ـ ۰/۲mg/kg می‌باشد و رسیدن به این دوزدرمانی باید به صورت تدریجی انجام پذیرد که این امر نیازمند هفته‌ها، زمان می‌باشد. **نیترازپام**[3] در بازار دارویی ایالات متحده موجود نمی‌باشد ولی در بسیاری از کشورها در درمان اسپاسم‌های شیرخوارگی و صرع‌های میوکلونیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. نسبت به کلونازپام از قدرت کمتری برخوردار است و برتری آن نسبت به کلونازپام، مستند نشده است.

**کلرازپات دی‌پتاسیم**[4] به عنوان یک داروی کمکی در درمان صرع‌های پارشیال کمپلکس در بزرگسالان، در ایالات متحده به تایید رسیده است. از عوارض جانبی آن می‌توان به خواب‌آلودگی و لتارژی اشاره نمود اما در صورتی که دوز آن تدریجاً افزایش داده شود، تا حداکثر دوز ۴۵mg/day را می‌توان نیز تجویز نمود.

**کلوبازام**[5] در ایالات متحده موجود نمی‌باشد ولی کاربرد آن در بسیاری از کشورها در درمان انواع گسترده‌ای از صرع‌ها، رایج می‌باشد. این دارو یک ۱، ۵ بنزودیازپین (سایر بنزودیازپین‌های موجود ۱، ۴ بنزودیازپین می‌باشند) است و به نظر می‌رسد آرام‌بخشی آن از سایر بنزودیازپین‌های موجود در ایالات متحده کمتر باشد هر چند اثرات مشهود آن از دیدگاه بالینی چندان روشن نمی‌باشد. نیمه عمر دارو ۱۸ ساعت است و دوزدرمانی مؤثر آن ۰/۵–۱mg/kg/d می‌باشد. این دارو با بعضی دیگر از داروهای ضدصرع تداخل دارد و عوارض جانبی خاص بنزودیازپین‌ها را موجب می‌شود. در بعضی از بیماران بروز تحمل دارویی، اثرات آن را کاهش می‌دهد. این دارو یک متابولیت فعال به نام نورکلوبازام[6] دارد.

#### فارماکوکینتیک

فصل ۲۲ را ببینید.

#### محدودیت‌ها

دو خصوصیت برجسته بنزودیازپین‌ها، کاربرد این داروها را

1- Lorazepam
2- Clonazepam
3- Nitrazepam
4- Clorazepate dipotassium
5- Clobazam
6- Norclobazam

محدود می‌نماید. خصوصیت اول، اثرات آرام‌بخشی قابل ملاحظه این داروها می‌باشد که متأسفانه هم در درمان صرع‌های استاتوس اپیلپتیکوس و هم در مصارف مزمن ظهور می‌یابد. کودکان ممکن است همچون موارد مصرف باربیتورات‌ها به طور پارادوکس، فعالیت بیشتر از معمولی را از خود نشان دهند. مشکل دوم تحمل دارویی به بنزودیازپین‌ها می‌باشد که علی‌رغم کنترل حملات در ابتدای درمان، پس از چند ماه، حملات مجدداً باز می‌گردند. به علت خصوصیات محدودکننده فوق، اغلب تعیین قدرت واقعی این داروها ضدحملات صرع دشوار می‌باشد.

## استازولامید

استازولامید[1]، یک داروی دیورتیک است که عمل اصلی آن مهار کربنیک انهیداز[2] می‌باشد (فصل ۱۵ را ببینید). احتمالاً دارو، تأثیرات خود را به واسطه اثرات اسیدی ضعیف خود در مغز، اعمال می‌نماید. از سوی دیگر مهار کربنیک انهیداز باعث تضعیف عملکرد دپولاریزاسیون یون‌های بی‌کربنات در خروج از کانال‌های یونی گیرنده‌های GABA نورون‌ها می‌گردد. استازولامید در درمان همه انواع صرع به کار گرفته شده است ولی به علت ایجاد تحمل دارویی سریع به این دارو، معمولاً بعد از چند هفته، مجدداً حملات صرعی عود می‌نمایند. نقش عمده این دارو در خانم‌های مبتلا به صرعی می‌باشد که حین دوران عادت ماهانه، با تشدید حملات صرع روبرو می‌شوند. از آن جایی که دارو تنها در این دوران تجویز می‌شود، تحمل دارویی رخ نمی‌دهد و همچنین تأثیر بسزایی در کنترل حملات صرع خواهد داشت. دوز معمول این دارو، ۱۰mg/kg/d و حداکثر آن ۱۰۰۰mg/d می‌باشد.

مهارکننده دیگر کربنیک انیدراز، **سولتیام**[3] است که اثرات مفید بالینی آن در کنترل صرع در ایالات متحده به اثبات نرسیده است ولی در تعدادی از کشورها وارد بازار دارویی گردیده است.

# ■ فارماکولوژی بالینی داروی ضدصرع

## طبقه‌بندی انواع صرع

به طور کلی درمان موجود صرع، در واقع به طبیعت تجربی حملات تشنجی بستگی دارد. به همین علت تلاش‌های زیادی صورت گرفته تا حملات صرع به گونه‌ای طبقه‌بندی شوند تا پزشکان بتوانند تشخیص صرع را مطرح نموده و براساس آن رژیم درمانی خاص را تجویز نمایند. اشتباه در تشخیص نوع حمله، باعث مصرف داروی نامناسب می‌شود که به چرخه ناخوشایندی می‌انجامد، چرا که کنترل حملات تشنج موجب مصرف مقادیر بیشتر دارو و ایجاد عوارض دارویی می‌گردد. همان طور که در بالا اشاره شد، حملات صرع به دو گروه عمده تقسیم می‌شوند: ژنرالیزه[4] و پارشیال (نسبی)[5]. داروهایی که در صرع‌های پارشیال به کار می‌روند، کم و بیش در کل زیرگروه‌های صرع‌های پارشیال، مشابه می‌باشند ولی داروهایی که در حملات تشنجی ژنرالیزه به کار می‌روند، بسته به نوع آن با هم متفاوت می‌باشند. خلاصه‌ای از طبقه‌بندی بین‌المللی حملات صرع در جدول ۱-۲۴ آورده شده است.

## صرع‌های پارشیال

صرع‌های پارشیال، انواعی از صرع می‌باشند که شروع حمله از مکان مشخص می‌باشد که با یافته‌های بالینی و ثبت الکتروانسفالوگرافی، می‌توان آنها را مشخص نمود. حمله از ناحیه‌ای خاص در مغز آغاز می‌شود. صرع پارشیال براساس درجه درگیری مغزی در تخلیه‌های الکتریکی غیرطبیعی به سه دسته تقسیم می‌شود.

کم‌عارضه‌ترین صرع پارشیال، **صرع پارشیال ساده**[6] است که مشخصه آن گسترش کم امواج تخلیه الکتریکی غیرطبیعی می‌باشد، به طوری که هوشیاری و آگاهی، طبیعی و دست نخورده باقی می‌ماند. برای مثال، بیمار ممکن است به طور ناگهانی با پرش‌های کلونیک ناحیه انتهایی یک اندام روبرو می‌شود که برای ۹۰-۶۰ ثانیه پایدار باقی بماند. ضعف عضلانی ممکن است ۱۵ تا ۳۰ دقیقه بعد از حمله نیز ادامه یابد. بیمار کاملاً بر روند حمله واقف است و قادر است جزئیات حمله را نیز شرح دهد. نوار الکتروانسفالوگرام مؤید تخلیه‌های الکتریکی غیرطبیعی می‌باشد که کاملاً در ناحیه خاصی از مغز متمرکز شده‌اند.

**صرع پارشیال کمپلکس**[7] نیز از نقطه مشخصی در مغز، آغاز می‌شود ولی گسترش بیشتری پیدا کرده (معمولا دوطرفه می‌شود) و تقریباً همیشه دستگاه لیمبیک را درگیر می‌نماید. صرع‌های پارشیال کمپلکس، غالباً از یکی از دولب تمپورال آغاز می‌شوند که این امر احتمالاً به علت مستعدبودن این نواحی از مغز به هیپوکسمی و عفونت می‌باشد. بیمار ممکن است از نظر

1- Acetazolamide
2- Carbonic anhydrase
3- Sulthiame
4- Partial
5- Generalized
6- Simple partial seizure
7- Complex partial seizure

بالینی هشدار مختصری را دریافت کند و به دنبال آن دچار کاهش سطح هوشیاری شود. طی این حملات بعضی از بیماران دچار خیرگی می‌شوند، بعضی دچار گیجی و منگی شده و بعضی دیگر نیز ممکن است به زمین سقوط نمایند. اغلب بیماران، بخشی از یک رفتار حرکتی یکپارچه را که هیچ آگاهی از آن ندارند، بروز می‌دهند که "**اتوماتیسم**[1]" نامیده می‌شود. از انواع اتوماتیسم‌های معمول، می‌توان به ملچ‌کردن لب‌ها، بلع، مچاله کردن، خاراندن یا حتی قدم‌زدن اشاره نمود. بعد از ۳۰ تا ۱۲۰ ثانیه، هوشیاری بیمار به تدریج شروع به بازگشت می‌کند اما ممکن است طی چندین ساعت بعد از حمله نیز احساس خستگی و ناخوشی ادامه یابد.

آخرین نوع صرع‌های پارشیال، حملات ژنرالیزه ثانویه[2] می‌باشد که صرع پارشیال بلافاصله گسترش یافته و به صرع ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک گراندمال[3] تبدیل می‌شود. این نوع صرع در ادامه همین مبحث شرح داده خواهد شد.

## صرع‌های ژنرالیزه[4]

صرع‌های ژنرالیزه، انواعی از صرع می‌باشند که هیچ گونه شواهدی مبنی بر آغاز آن از یک نقطه مشخص مغزی وجود ندارد. این گروه از حملات صرع دارای انواع ناهمگونی از حملات می‌باشند.

حملات تشنجی **تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه (گراندمال[5]) (صرع بزرگ)** برجسته‌ترین انواع حملات صرع می‌باشند و مشخصه آنها سفتی ناگهانی و قدرتمند هر چهار اندام است که به دنبال آن، اندامها به مدت ۱۵ تا ۳۰ ثانیه، شروع به لرزش خفیف (ترمور) می‌کنند که این مرحله در واقع حالت گذار و استراحتی است که طی آن فاز تونیک خاتمه می‌یابد. با طولانی‌شدن مرحله استراحت، حملات وارد فاز کلونیک می‌شود که با حرکات پرشی قدرتمند تمامی بدن مشخص می‌شود. حملات پرش طی ۶۰ تا ۱۲۰ ثانیه کاهش می‌یابند و بیمار وارد یک فاز کاهش سطح هوشیاری و استیوپور می‌شود. بیمار ممکن است طی حملات، زبان یا گونه‌های خود را گاز بگیرد همچنین بی‌اختیاری ادراری نیز شایع است. حملات صرعی تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه اولیه، بدون هیچ نشانه‌ای دال بر شروع از یک نقطه مشخص رخ می‌دهد، در حالی که انواع صرع‌های تونیک و کلونیک ژنرالیزه ثانویه به دنبال انواعی از صرع که معمولاً صرع‌های پارشیال هستند، به وقوع می‌پیوندند. درمان هر دو نوع صرع تونیک کلونیک ژنرالیزه اولیه و ثانویه یکسان است و داروهای مورد مصرف همان داروهایی هستند که در درمان صرع‌های پارشیال مصرف می‌شوند.

**صرع‌های ابسنس (پتیت‌مال[6]) (صرع کوچک)** دارای دو خصیصه شروع و توقف ناگهانی می‌باشند. طول مدت آنها اغلب کمتر از ۱۰ ثانیه می‌باشد و به ندرت بیش از ۴۵ ثانیه ادامه می‌یابند. سطح هوشیاری نیز تغییر می‌کند. حمله تشنج ممکن است با پلک‌زدن و حرکت متناوب اندام‌ها، تغییر تونوسیته وضعیتی اندام، پدیده‌های سیستم اتونوم و اتوماتیسم همراه باشد. پیدایش اتوماتیسم، تشخیص بالینی آن را از صرع‌های پارشیال کمپلکس را در بعضی از بیماران مشکل می‌نماید. صرع‌های ابسنس ممکن است در دوران کودکی یا دوران بلوغ آغاز شود و ممکن است گاه صدها بار در روز تکرار شود. الکتروانسفالوگرام حین حملات به شدت تشخیصی[7] می‌باشد و نشان‌دهنده الگوی امواج ـ نیزه با فرکانس ۲/۵-۳/۵HZ می‌باشد. حملات تشنجی در بیماران مبتلا به حملات ابسنس غیرمعمول، ممکن است به طور غیرطبیعی باعث تغییر در وضعیت ایستادن بیمار گردد که به طور ناگهانی اتفاق می‌افتد. این بیماران معمولاً از نظر ذهنی عقب‌افتادگی دارند و ممکن است الکتروانسفالوگرام تخلیه‌های موج ـ نیزه آهسته‌تری را نشان دهد و این حملات تشنجی احتمالاً نسبت به درمان مقاوم‌تر می‌باشند.

**پرش‌های میوکلونیک**[8]، کم و بیش در انواع گسترده‌ای از حملات صرع از جمله صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، پارشیال، ابسنس و اسپاسم‌های شیرخوارگی دیده می‌شوند. درمان صرع‌هایی که همراه پرش‌های میوکلونیک نیز می‌باشند، عمدتاً باید بر درمان صرع اولیه معطوف شود تا درمان میوکلونوس. با این وجود، در بعضی از بیماران پرش‌های میوکلونیک به صورت نوع اصلی صرع تظاهر می‌یابد و یا در بعضی دیگر پرش‌های کلونیک متعدد روی می‌دهد که گاه با صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه همراه می‌باشند و این در حالی است که هیچ گونه شواهدی از نقص و اختلال نورولوژیک وجود ندارد. انواع متعددی از میوکلونوس‌ها وجود دارند و تلاش‌های بسیاری جهت طبقه‌بندی آنها انجام شده است.

**صرع‌های آتونیک**[9]، انواعی از صرع هستند که طی آن بیمار به طور ناگهانی تونوسیته قامت خود را از دست می‌دهد و اگر ایستاده باشد، به طور ناگهانی سقوط کرده و ممکن است صدمه ببیند و اگر نشسته باشد سر و پشت او ممکن است ناگهان به طرف جلو خم شود. اگر چه این نوع از صرع، اغلب در کودکان دیده می‌شود ولی بروز آن در بزرگسالان نیز غیرمعمول

1- Automatism
2- Secondanly generalized attack
3- Grandmal
4- Generalized seizures
5- Generalized tonic-clonic grandmal
6- Petit mal
7- Highly charactersitic
8- Myoclonic jerking
9- Atonic seizures

نمی‌باشد. بسیاری از مبتلایان به این نوع صرع، ناچارند جهت پیشگیری از آسیب سر، همواره از کلاه‌های محافظ استفاده نمایند. افزایش تونسیته ناگهانی ممکن در برخی بیماران مشاهده شده که به کارگیری واژه صرع تونیک آتونیک را افزایش می‌دهد.

**اسپاسم‌های شیرخوارگی**[1] یک سندرم صرعی می‌باشد و نه یکی از انواع صرع. اگر چه این حملات گاهی جزئی هستند ولی اغلب دوطرفه بوده و عملاً مانند صرع‌های ژنرالیزه با آنها برخورد می‌شود. از مشخصه‌های بالینی این حملات می‌توان به پرش‌های میوکلونیک کوتاه و عودکننده بدن که با فلکسیون و یا اکستانسیون‌های متناوب بدن یا اندام همراه است، اشاره نمود. اسپاسم شیرخواران، اشکال بالینی کاملاً ناهمگونی دارد. در ۹۰ درصد بیماران اولین حمله قبل از سال اول زندگی رخ می‌دهد. اغلب بیماران از نظر ذهنی دچار عقب‌افتادگی ذهنی می‌باشند که احتمالاً ناشی از همان علتی است که باعث بروز اسپاسم‌ها نیز شده است. در بسیاری از بیماران علت آن ناشناخته باقی می‌ماند ولی اختلالات گوناگونی مانند عفونت، کرنیکتروس، توبروس اسکلروزیس و هیپوگلیسمی ممکن است در ایجاد این اسپاسم‌ها دخیل باشند. در مواردی تغییرات الکتروانسفالوگرام مشخصه بیماری وجود دارد. داروهای به کار گرفته شده در درمان اسپاسم‌های شیرخوارگی، تنها در بعضی از بیماران اثربخش می‌باشد. شواهد خاصی وجود ندارد که درمان‌های دارویی به کار گرفته شده حتی با بهبود حملات، باعث از بین‌رفتن عقب‌ماندگی ذهنی نیز گردند.

## راهکارهای درمانی

در طراحی یک راهکار درمانی مصرف یک داروی به تنهایی، به ویژه در بیمارانی که خیلی شدید تحت تأثیر قرار نگرفته و یا در افرادی که از فواید درمان انفرادی سود می‌برند، ترجیح داده می‌شود. در بیمارانی که کنترل تشنج دشوارتر است معمولاً از چندین دارو به منظور کنترل استفاده می‌شود.

در رابطه با اغلب داروهای ضدصرع قدیمی‌تر، ارتباط بین سطوح خونی دارو و اثرات آن، به خوبی مشخص شده است. این موضوع در مورد فارماکوکینتیک این داروها نیز صحیح می‌باشد. اطلاع از این ارتباطات باعث مزیت‌های بسیاری در پیدایش راهکارهای درمانی ضدصرع می‌گردد. اندکس درمانی اغلب داروهای ضدصرع پایین است و مسمومیت با آن‌ها شایع نمی‌باشد. بنابراین جهت درمان مؤثر صرع علاوه بر عوارض جانبی خاص هر دارو باید از سطوح درمانی و خواص فارماکوکینتیک آن نیز اطلاع داشت. سنجش سطح پلاسمایی داروهای ضدصرع زمانی مفید خواهد بود که با مشاهدات بالینی و یافته‌های فارماکوکینتیک، همراه گردد (جدول ۲-۲۴). رابطه بین میزان کنترل صرع و سطح پلاسمایی دارو، متغیر است و چنین رابطه‌ای در مورد داروهایی که از سال ۱۹۹۰ به بعد وارد بازار شده‌اند، مبهم‌تر می‌باشد.

**جدول ۲-۲۴ غلظت سرمی محدوده مرجع برای برخی از داروهای ضدصرع**

| داروی ضدصرع | محدوده مرجع[1] ($\mu$mol/L) | فاکتور تبدیل[2] (F) |
|---|---|---|
| **داروهای قدیمی** | | |
| کاربامازپین | ۱۵-۴۵ | ۴/۲۳ |
| کلوبازام | ۰/۱-۱ | ۳/۳۲ |
| کلونازپام | ۶۰-۲۲۰nmol/L | ۳/۱۷ |
| اتوسوکسیماید | ۳۰۰-۶۰۰ | ۷/۰۸ |
| فنی‌توئین | ۴۰-۸۰ | ۳/۹۶ |
| فنوباربیتال | ۵۰-۱۳۰ | ۴/۳۱ |
| والپروات | ۳۰۰-۶۰۰ | ۷/۰۸ |
| **داروهای جدیدتر (بعد از سال ۱۹۹۰)** | | |
| فلبامات | ۱۲۵-۲۵۰ | ۴/۲۰ |
| گاباپنتین | ۷۰-۱۲۰ | ۵/۸۳ |
| لاموتریژین | ۱۰-۶۰ | ۳/۹۰ |
| لوتیراستام | ۳۰-۲۴۰ | ۵/۸۸ |
| اکس‌کاربازپین[3] | ۵۰-۱۴۰ | ۳/۹۶ |
| پرگابالین[4] | ۱-۵۰ | ۶/۳۳ |
| تیاگابین | ۵۰-۲۵۰nmol/L | ۲/۴۳ |
| توپیرامات | ۱۵-۶۰ | ۲/۹۵ |
| زونی‌سامید | ۴۵-۱۸۰ | ۴/۷۱ |

۱. این اطلاعات به عنوان راهنمای کلی است. بسیاری از بیماران ممکن است در سطوح متفاوت پاسخ‌های بهتری بدهند و برخی از بیماران ممکن است عوارض جانبی ناشی از دارو را حتی در محدوده درمانی طبیعی نشان دهند.

۲. جهت تبدیل به mcg/mL یا mg/L، $\mu$mol/L را در فاکتور تبدیل F تقسیم کنید.

۳. متابولیت مونوهیدروکسی

۴. هنوز به طور کامل در دسترس نبوده و تأیید نشده است.

1- Infantile seizures

# درمان صرع

## صرع‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه

به مدت چندین سال، داروهای انتخابی جهت درمانِ صرع‌های پارشیال و تونیک ـ کلونیک، تنها به فنی‌توئین، کاربامازپین، یا باربیتورات‌ها، محدود می‌گردید. تمایل شدیدی وجود داشته است که مصرف داروهای ضدصرع آرام‌بخش همچون باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها تنها به بیمارانی که قادر به تحمل سایر رژیم‌های دارویی نیستند، محدود شود. بنابراین تمایل اصلی در دهه ۱۹۸۰ متوجه افزایش تجویز کاربامازپین بوده است. اگر چه فنی‌توئین و کاربامازپین همچنان به طور گسترده مورد مصرف قرار می‌گیرند ولی همه داروهای جدیدتر (عرضه شده بعد از سال ۱۹۹۰) نیز دارای اثرات مفیدی در همان انواع صرع بوده‌اند. در رابطه با داروهای قدیمی‌تر، تأثیر و عوارض جانبی طولانی مدت آن‌ها، به خوبی مشخص شده است به همین دلیل علی‌رغم تنوع موجود در تحمل این داروها، سطح اطمینان[1] مصرف این داروها مشخص می‌باشد. داروهای جدیدتر اغلب به خوبی تحمل شده و بیشتر ترجیح داده می‌شوند. و طیف اثر وسیع‌تری دارند ولی چنین سطح اطمینانی در رابطه با مصرف آنها موجود نمی‌باشد. برخی از اطلاعات پیشنهاد می‌کنند که اغلب این داروهای جدیدتر سبب افزایش خطرات شکستگی غیرتروماتیک می‌شوند. انتخاب دارو بر این مبنا هنوز عملی نشده است.

## صرع‌های ژنرالیزه

در انتخاب دارو از میان داروهای قدیمی و جدید، جهت کنترل صرع‌های ژنرالیزه باید به مقولاتی که در بالا به آن اشاره شد، توجه نمود.

داروهایی که در صرع‌های ژنرالیزه تونیک ـ کلونیک به کار می‌روند، مشابه داروهایی هستند که در درمان صرع‌های پارشیال استفاده می‌شوند، به علاوه آن که والپروئیک اسید نیز به وضوح دارای اثرات مفیدی می‌باشد.

حداقل سه دارو بر ضد اسپاسم شیرخواران بسیار موثر می‌باشند، دو دارو، که علیه صرع‌های ابسانس، مفید می‌باشند. اثرات آرام‌بخش ندارند و لذا ترجیح داده می‌شوند: اتوسوکسیماید و والپروات. کلونازپام نیز بسیار مؤثر می‌باشد ولی از معایبی چون عوارض جانبی وابسته به دوز و پیدایش تحمل برخوردار می‌باشد. لاموتریژین و توپیرامات نیز احتمالاً دارای اثرات مفیدی می‌باشند.

بعضی از سندرم‌های میوکلونیک خاص اغلب به وسیله والپروات، درمان می‌شوند و فرمولاسیون داخل وریدی آن می‌تواند در موارد ضروری، به‌صورت حاد تجویز گردد. این دارو اثرات آرام‌بخش ندارد و بسیار مؤثر می‌باشد. سایر بیماران به کلونازپام، نیترازپام و یا دیگر بنزودیازپین‌ها، پاسخ می‌دهند، اگر چه اغلب نیاز به دوزهای بالای این داروها وجود دارد و ممکن است باعث خواب‌آلودگی گردند. زونی‌سامید و لوتیراستام نیز احتمالاً مفید می‌باشند. صرع میوکلونیک جوانان[2] یکی دیگر از سندرم‌های میوکلونیک می‌باشد که با فنی‌توئین و کاربامازپین، تشدید می‌شود. درمان انتخابی این موارد والپروات است که لاموتریژین و توپیرامات نیز به آن افزوده می‌گردند.

صرع‌های آتونیک، اغلب نسبت به تمام درمان‌های موجود مقاوم می‌باشند. اگر چه بعضی گزارشات مبنی بر اثربخشی والپروات یا لاموتریژین در این موارد، ارائه شده است. یافته‌ها مؤید آن است که بنزودیازپین‌ها، باعث کنترل این نوع صرع در بعضی از بیماران می‌شوند حال آن که در بعضی دیگر از بیماران باعث تشدید حملات می‌گردند. در بعضی از بیماران، فلبامات[3] دارای اثرات مفیدی است، اگر چه عوارض ایدیوسنکراتیک این دارو، مصرف آن را محدود می‌نماید. در صورتی که به نظر می‌رسد کاهش تونوسیته، ناشی از انواع دیگری از صرع می‌باشد (مانند ابسانس یا صرع‌های پارشیال کمپلکس). تمامی تلاش‌ها باید معطوف به درمان این بیماری‌ها شود به امید آن که جز آتونیک این حملات نیز همزمان با درمان صرع زمینه‌ای درمان گردد. رژیم کتوژنیک نیز ممکن است مؤثر باشد.

## داروهای مؤثر در اسپاسم‌های شیرخوارگی

متأسفانه درمان اسپاسم‌های شیرخوارگی تنها به کنترل و بهبود حملات صرع محدود شده است تا در نظرگرفتن سایر تابلوهای بیماری مانند عقب‌ماندگی ذهنی. اغلب بیماران دوره‌ای از تجویز داخل عضلانی کورتیکوتروپین‌ها را دریافت می‌دارند هر چند

1- Confindence level
2- Juvenile myoclonic epilepsy
3- Felbamate

بسیاری از پزشکان معتقدند تجویز پردنیزولون خوراکی نیز به همان اندازه مفید می‌باشد. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده قادر به قضاوت در این مورد نبوده‌اند به‌طوری که در هردو مورد، اغلب باید به علت عوارض جانبی، تجویز دارو قطع می‌گردیده است. در صورت عود حملات صرع، دوره درمانی دیگری اعم از تجویز کورتیکوتروپین یا کورتیکواستروئید، تکرار می‌گردد یا داروهای دیگری مورد امتحان قرار گیرد. کورتیکوتروپین به‌صورت تزریقی و برای درمان اسپاسم شیرخواران با اتیولوژی علامتی و کریپتوژنیک و در آمریکا مصرف می‌شود. از سایر داروهایی که به طور گسترده مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به بنزودیازپین‌هایی همچون کلونازپام و نیترازپام اشاره نمود. اثربخشی آنها در چنین سندرم‌های ناهمگونی، همانند اثرات کورتیکواستروئیدها می‌باشد. ویگاباترین در این گونه حملات صرع، مؤثر بوده و داروی انتخابی توسط بسیاری از نورولیست‌های اطفال محسوب می‌شود. مکانیسم عمل کورتیکواستروئیدها یا کورتیکوتروپین در درمان اسپاسم شیرخوارگی، مشخص نشده است. اما ممکن است در کاهش فرآیندهای التهابی دخیل باشد.

## صرع پایدار

اقسام گوناگونی از صرع پایدار[1]، وجود دارد. شایع‌ترین آن یعنی صرع پایدار تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه یک اورژانس پزشکی تهدیدکننده حیات می‌باشد که علاوه بر درمان دارویی، نیازمند کنترل فوری قلبی ـ عروقی، تنفسی و وضعیت متابولیک بیماری می‌باشد. اغلب باید از تجویز داخل وریدی داروهای ضد صرع استفاده نمود. دیازپام مؤثرترین دارو در اغلب بیماران جهت توقف حمله صرع می‌باشد. این دارو مستقیماً به شیوه داخل وریدی با حداکثر دوز کلی ۳۰mg–۲۰ در بزرگسالان تجویز می‌شود. دیازپام داخل وریدی ممکن است باعث سرکوب تنفسی (به میزان کمتر سرکوب عملکرد قلبی ـ عروقی) شود به همین علت امکانات احیاء باید بلافاصله هنگام تجویز دارو، در دسترس قرار بگیرد. اثرات ناشی از دیازپام طولانی مدت نیست ولی فاصله ۳۰–۴۰ دقیقه‌ای توقف حمله، فرصت را برای انجام درمان‌های ضروری، فراهم می‌آورد. بعضی از پزشکان لورازپام را ترجیح می‌دهند که علاوه بر اثربخشی بیشتر نسبت به دیازپام، طول مدت اثرات آن نیز بیشتر می‌باشد. جهت بیماری که از حمله صرع خارج می‌شود، دیازپام قطع شده و بیمار بلافاصله تحت درمان با فنی‌توئین طولانی اثر قرار می‌گیرد.

تا قبل از معرفی داروی فوس فنی‌توئین، جهت ادامه درمان صرع‌های پایدار از تزریق داخل وریدی فنی‌توئین استفاده می‌گردید چرا که در عین اثربخشی، فاقد تأثیرات خواب‌آوری نیز بود. درمان با تزریق دوز بارگیری دارو[2] به میزان ۱۳–۱۸mg/kg در بزرگسالان آغاز می‌شود. یک اشتباه شایع، تجویز دوز کم دارو می‌باشد. حداکثر سرعت تجویز دارو باید به صورت ۵۰mg/min تنظیم شود. دارو را می‌توان مستقیماً به صورت داخل وریدی تزریق نمود یا این که ابتدا آن را توسط سالین رقیق نمود. دارو در حضور گلوکز به سرعت رسوب می‌نماید. پیگیری دقیق ریتم قلب و فشارخون به خصوص در بیماران مسن، ضروری می‌باشد. حداقل بخشی از عوارض قلبی فنی‌توئین، ناشی از حلال پروپیلن گلیکول است که فنی‌توئین در آن حل شده است. فوس فنی‌توئین، بدون آن که نیازی به حل‌شدن در پروپیلن گلیکول یا سایر حلال‌ها داشته باشد، می‌تواند به صورت وریدی تجویز گردد و به همین علت داروی کم عارضه‌تری می‌باشد. به علت وزن مولکولی بالاتر این دارو، هر میلی‌گرم از آن از نظر قدرت اثر معادل دوسوم یا سه‌چهارم میلی‌گرم فنی‌توئین، اثربخشی دارد.

در بیماران مبتلا به صرعی که قبلاً تحت درمان قرار داشته‌اند، تجویز مقادیر زیادی از دوز فنی‌توئین باعث بروز بعضی عوارض وابسته به دوز، همچون آتاکسی می‌گردد. این موضوع در حملات حاد صرع پایدار معمولاً مشکل عمده‌ای نبوده است و با تعدیلات بعدی سطح پلاسمایی دارو، مرتفع می‌گردد.

بیمارانی که به فنی‌توئین نیز پاسخ نمی‌دهند، تحت درمان با دوزهای بالای فنوباربیتال قرار می‌گیرند. می‌توان فنوباربیتال را با دوز زیاد ۱۰۰–۲۰۰mg و تا حداکثر ۴۰۰–۸۰۰mg به روش داخل وریدی تجویز نمود. سرکوب تنفسی معمولاً عارضه شایعی می‌باشد به خصوص اگر بیمار قبلاً بنزودیازپین دیگری نیز دریافت کرده باشد به همین دلیل، در این موارد، هیچ تأخیری در برقراری لوله تراشه و تنفس مصنوعی جایز نمی‌باشد.

اگر چه بعضی داروهای دیگر همچون لیدوکائین نیز در صورت ادامه صرع مداوم تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه معرفی شده‌اند ولی عموماً، در این مرحله از داروهای بیهوشی عمومی در بیماران مقاوم به سایر درمان‌ها، کمک گرفته می‌شود.

جهت بیماران با صرع‌های ابسنس، بنزودیازپین‌ها، همچنان خط اول انتخاب می‌باشند. به ندرت ممکن است از تجویز داخل وریدی والپروات، استفاده شود.

1- Status epilepticus 2- Loading dose

## جنبه‌های خاص سم‌شناسی داروهای ضدصرع

### تراتوژنیسیته

پتانسیل تراتوژنیسیته داروهای ضدصرع، مسأله‌ای مهم و در عین حال مورد شک و تردید می‌باشد. اهمیت آن از این لحاظ است که امروزه داروهای ضدصرع، در میلیون‌ها نفر جهت کنترل طولانی مدت صرع، در سراسر دنیا، مورد استفاده قرار می‌گیرد و حتی ایجاد چنین اثراتی در درصد کمی از بیماران، اثرات عمیقی بر جای خواهد گذاشت. اثرات تراتوژنیسیته این داروها، مورد شک و تردید است چرا که هم انواع صرع و هم داروهای ضدصرع بسیار متنوع می‌باشند و جهت مقایسه، تعداد بیماران صرعی که دارو دریافت نمی‌دارند، بسیار محدود می‌باشد. علاوه بر این بیماران مبتلا به حملات صرع شدید که احتمالاً فاکتورهای ژنتیک آنها در ایجاد ناهنجاری‌های مادرزادی از اهمیت بیشتری نسبت به داروها برخوردار باشد، نیز اغلب چندین داروی ضدصرع با دوز بالا را دریافت می‌دارند.

با وجود همه این محدودیت‌ها، به نظر می‌رسد فرزندان مادرانی که طی دوران حاملگی داروهای ضد صرع دریافت می‌داشته‌اند، بیشتر در معرض ابتلا به ناهنجاری‌های مادرزادی (شاید ۲ برابر)، قرار دارند. فنی‌توئین باعث ایجاد سندرمی اختصاصی به نام سندرم هیدانتوئین جنینی[1] می‌گردد. اگر چه همه محققان در مورد وجود این سندرم متقاعد نشده‌اند، ولی سندرم مشابهی نیز به داروهایی چون فنوباربیتال و کاربامازپین، نسبت داده می‌شود. همان طور که در بالا شرح داده شد، والپروات در ایجاد ناهنجاری خاص اسپینا بیفیدا نقش دارد. برآوردها حاکی از آن است که میزان خطر بروز اسپینا بیفیدا در نوزادان مادرانی که حین بارداری والپروئیک اسید یا والپروات سدیم مصرف می‌کرده‌اند، ۲-۱٪ می‌باشد. توپیرامات هم دارای اثرات تراتوژنیسیته در مدل‌های حیوانی بوده است و همان طور که پیشتر به آن اشاره شد، باعث بعضی ناهنجاری‌ها در نوزادان پسر می‌گردد. با در نظر گرفتن مسائل بالینی زنان حامله مبتلا به صرع، اغلب متخصصین صرع‌شناس بر این اعتقادند که اگر چه کاهش مواجه با داروهای ضدصرع (چه از نظر تعداد دوز و چه از نظر مقدار) در این بیماران دارای اهمیت اساسی می‌باشد ولی نباید اجازه داد که حملات تشنجی زن باردار، کنترل نشده، ادامه پیدا کند.

### قطع ناگهانی دارو

قطع ناگهانی داروها، چه عمدی و چه اتفاقی باعث افزایش دفعات و شدت حملات صرع می‌گردد. دو عاملی که باید به آنها توجه داشت، اثرات قطع ناگهانی دارو به تنهایی و نیاز به ادامه دارو جهت سرکوب صرع در فرد بیمار می‌باشد. در بسیاری از بیماران باید هر دو فاکتور را در نظر داشت. از آن جایی که قطع ناگهانی دارو در افراد سالم غیرصرعی به طور معمول باعث ایجاد حمله تشنج نمی‌شود، می‌توان ادعا نمود که سطوح احتمالی دارو در هنگام قطع آن، بیش از محدوده طبیعی درمانی نمی‌باشد.

بعضی از داروها را راحت‌تر از بقیه می‌توان قطع نمود. عموماً قطع داروهای مورد مصرف در صرع‌های ابسانس از داروهای مورد مصرف در صرع‌های پارشیال یا تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه آسان‌تر می‌باشد. قطع باربیتورات‌ها و بنزودیازپین‌ها از سایر داروها مشکل‌تر می‌باشد. ممکن است جهت قطع دارو، نیاز به هفته‌ها و ماه‌ها زمان، جهت کاهش تدریجی دوز روزانه دارو وجود داشته باشد.

به علت ناهمگونی و تنوع انواع صرع، حذف و قطع کامل داروی ضدصرع تجویز شده، اساساً مساله مهمی می‌باشد. اگر بیماری طی ۳ تا ۴ سال حمله تشنج نداشته باشد، می‌توان اجازه قطع تدریجی دارو را جهت وی صادر نمود.

### مصرف بیش از حد دارو

داروهای ضدصرع، سرکوب‌کننده‌های دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) هستند ولی به ندرت کشنده می‌باشند. معمولاً غلظت‌های بسیار بالای این داروها، تهدیدکننده حیات تلقی می‌شود. مهم‌ترین خطر پس از مصرف مقادیر زیاد داروهای ضدصرع، سرکوب تنفسی است که ممکن است با واسطه سایر داروها از جمله الکل، تقویت شده باشد. درمان مصرف بیش از حد داروهای ضد صرع، درمانی حمایتی است و نباید از هیچ نوع داروی تحریک‌کننده‌ای استفاده نمود. تلاش جهت تسریع دفع داروهای ضدصرع، همچون قلیایی‌کردن (فنی‌توئین یک اسید ضعیف می‌باشد)، نیز معمولاً تأثیری نداشته است.

### تأثیر بر خودکشی

در سال ۲۰۰۸ از سوی FDA طی کارآزمایی‌های بالینی، داروهای ضد صرع از نقطه نظر رابطه آنها با میزان رفتار

1- Fetal hydantoin syndrome

خودکشی، مورد بررسی قرار گرفتند. میزان خودکشی و یا افکار خودکشی در افرادی که دارو را دریافت می‌نمودند ۰/۳۷ درصد و در کسانی که دارونما دریافت می‌داشتند، ۰/۲۴ درصد گزارش گردید. آمار فوق بیانگر آن است که در هر ۱۰۰۰ نفر حداقل ۲ نفر بیشتر رفتار خودکشی را از خود بروز می‌دهند یا چنین افکاری دارند. این نکته حائز اهمیت است که اگرچه مشخصات این دسته داروها تغییراتی خواهند نمود ولی میزان نسبت شانس[1] داروی کاربامازپین و والپروات کمتر از ۱ است و هیچ داده‌ای نیز در مورد فنی‌توئین وجود ندارد. این امر که آیا این اثرات ناشی از داروست یا به گونه‌ای با وضعیت بیماری سخت و ناتوان‌کننده آنها که این افراد را مستعد این افکار می‌سازد ارتباط دارد یا خیر، هنوز مشخص نمی‌باشد.

## داروهای ضد صرع در حال ساخت

سه داروی ضد صرع در فاز ۲ یا فاز ۳ ساخت و توسعه هستند. این داروها شامل بیواراستام، YKP3089 و گاناکسولون هستند. سایر داروها کمتر توسعه یافته که می‌توان در سایت اطلاعات مربوط به صرع در پایگاه زیر مشاهده نمود.

http://www.epilepsg.com/etp/pipeline-new-therapies

### پاسخ مطالعه مورد

لاموتریژین به‌طور آهسته و با رژیم دوزاژ ۲۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز اضافه می‌شود. پس بیمار برای مدت تقریباً ۲ سال از صرع آسوده خواهد بود. اما هم‌اکنون جهت بررسی داروهای خود مراجعه نموده است. در صورتی که بیمار تمایل داشته باشد تا برای یک سال آینده نیز حملات را تجربه نکند، قطع تدریجی مصرف لوتیراستام می‌تواند مفید باشد. اگرچه خطر بازگشت صرع، وقتی که دارو قطع می‌شود همیشه وجود داشته است.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | Available as |
|---|---|
| Carbamazepine | Generic, Tegretol |
| Clobazam | Onfi |
| Clonazepam | Generic, Klonopin |
| Clorazepate dipotassium | Generic, Tranxene |
| Diazepam | Generic, Valium, others |
| Eslicarbazepine | Stedesa |
| Ethosuximide | Generic, Zarontin |
| Ethotoin | Peganone |
| Felbamate | Generic, Felbatol |
| Fosphenytoin | Generic, Cerebyx |
| Gabapentin | Generic, Neurontin, others |
| Lacosamide | Vimpat |
| Lamotrigine | Generic, Lamictal |
| Levetiracetam | Generic, Keppra |
| Lorazepam | Generic, Ativan |
| Mephenytoin | Generic, Mesantoin |
| Mephobarbital | Mebaral |
| Methsuximide | Celontin |
| Oxcarbazepine | Generic, Trileptal |
| Pentobarbital sodium | Generic, Nembutal |
| Perampanel | Fycompa |
| Phenobarbital | Generic, Luminal Sodium, others |
| Phenytoin | Generic, Dilantin, others |
| Pregabalin | Lyrica |
| Primidone | Generic, Mysoline |
| Retigabine, esogabine | Potiga in the USA, Trobalt in Europe |
| Rufinamide | Banzel |
| Stiripentol | Diacomit |
| Tiagabine | Generic, Gabitril |
| Topiramate | Generic, Topamax, others |
| Trimethadione | Tridione |
| Valproic acid | |
| Oral | Generic, Depakene |
| Oral sustained-release | Depakote |
| Parenteral | Depacon |
| Vigabatrin | Sabril |
| Zonisamide | Generic, Zonegran |

1- Odds ratio

خلاصه: داروهای ضد صرع

| زیرگروه | مکانیسم اثر | فارماکودینامیک | کاربرد بالینی | سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **سیکلیک اورئیدز** | | | | |
| • فنی‌توئین، فوس‌فنی‌توئین | با اثر بر کانال‌های ولتاژی $Na^+$، فعال‌شدن (firing) نورون‌ها با فرکانس بالا را مهار می‌کند. رهاسازی گلوتامات سیناپسی را کاهش می‌دهد. | جذب وابسته به فرمولاسیون است. به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. حذف وابسته به دوز دارد. نیمه عمر: ۳۶-۱۲ ساعت. فس‌فنی‌توئین به روش تزریقی و IM تجویز می‌گردد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال | سمیت: دوبینی، آتاکسی، هیپرپلازی لثه، هیرسوتیسم، نوروپاتی. تداخلات: فنوباربیتال، کاربامازپین، ایزونیازید، فلبامات، اکسی‌کاربامازپین، توپیرامات، فلوکستین، فلوکونازول، دیگوکسین، کینیدین، سیکلوسپورین، داروهای ضد بارداری استروئیدی خوراکی،... |
| • پیریمیدون | شبیه فنی‌توئین، ولی به فنوباربیتال تبدیل می‌شود. | جذب بسیارخوب خوراکی دارد. به میزان زیاد به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود حداکثر غلظت آن طی ۶-۲ ساعت می‌باشد. نیمه عمر: ۲۵-۱۰ ساعت دارد. دو متابولیت فعال دارد: فنوباربیتال و فنیل‌اتیل مالونامید | صرع تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال | سمیت: آرامش‌بخشی، اختلالات شناختی، آتاکسی، بیش‌فعالی. تداخلات: شبیه فنوباربیتال |
| • فنوباربیتال | افزایش پاسخ فاز یک به گیرنده $GABA_A$. پاسخ تحریکی سیناپسی را کاهش می‌دهد. | جذب نسبتاً کامل. بسیار کم به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود. حداکثر غلظت طی ۴ تا یک‌دوم ساعت حاصل می‌شود. هیچ متابولیت فعالی ندارد. نیمه عمر دارو از ۱۲۵-۷۵ ساعت متغیر می‌باشد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های میوکلونیک، صرع‌های نئوناتال، استاتوس اپی‌لپتیکوس | سمیت: آرامش‌بخشی، اختلالات شناختی، آتاکسی، بیش‌فعالی. تداخلات: والپروات، کاربامازپین، فلبامات، فنی‌توئین، لاموتریژین، نیفدیپین، استروئیدها، تئوفیلین، وراپامیل و ... |
| • اتوسوکسیماید | کاهش آستانه حد پایین جریان $Ca^{2+}$ (نوع T) | به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شود. حداکثر غلظت طی ۷-۳ ساعت. به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود. به طور کامل به ترکیبات غیرفعال متابولیزه می‌شود. نیمه عمر معمول: ۴۰ ساعت | صرع‌های ابسنس | سمیت: تهوع، سردرد، سرگیجه، بیش‌فعالی. تداخلات: والپروات، فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، ریفامپین |

خلاصه: داروهای ضد صرع (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | فارماکودینامیک | کاربرد بالینی | سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **تری‌سیکلیک‌ها** | | | | |
| • کاربامازپین | مهار فعالیت (firing) نورون‌ها با فرکانس بالای سدیمی از طریق VG. کاهش رهاسازی گلوتامات سیناپسی | به خوبی از طریق خوراکی جذب می‌شود. حداکثر غلظت خونی ۸-۶ ساعت. به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود. به متابولیت تا حدی فعال ۱۰-۱۱- اپوکساید متابولیزه می‌شود. نیمه عمر داروی والد در افراد بیمار ۱۲-۸ ساعت و در افراد سالم تا ۳۶ ساعت می‌باشد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال | سمیت: تهوع، دوبینی، آتاکسی، هیپوناترمی، سردرد. تداخلات: فنی‌توئین، کاربامازپین، والپروات، فلوکستین، وراپامیل، آنتی‌بادی‌های ماکرولیدی، ایزونیازید، پروپوکسی‌فن، دانازول، فنوباربیتال، پریمیدون و ... |
| • اکس‌کاربامازپین، همچون کاربامازپین، نیمه عمر کوتاهتری دارد ولی دارای متابولیت‌های فعال، با طول اثر طولانی‌تر و سمیت گزارش شده کمتری می‌باشد. | | | | |
| • اسلی کاربامازپین استان: مشابه اکس کاربازپین بوده اما با مصرف یک بار در روز مؤثر واقع شده و ممکن است به سرعت به متابولیت فعال تبدیل شود. | | | | |
| **بنزودیازپین‌ها** | | | | |
| • دیازپام | تقویت پاسخ‌های $GABA_A$ | از راه خوراکی به خوبی جذب می‌شود. تجویز رکتال باعث ایجاد حداکثر غلظت طی ۱ ساعت و فراهمی‌زیستی ۹۰ درصد می‌شود. در موارد استاتوس اپیلپتیکوس به صورت IV تجویز می‌شود. به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسما متصل می‌شود. درصد زیادی به چندین متابولیت فعال، متابولیزه می‌شود. نیمه عمر دارو حدوداً ۲ روز می‌باشد. | استاتوس اپیلپتیکوس، انواع صرع | سمیت: آرامش‌بخشی، تداخلات: حداقل |
| • کلونازپام | همچون دیازپام | فراهمی‌زیستی ‎<۸۰‎ درصد، به میزان گسترده متابولیزه می‌شود ولی متابولیت فعال ندارد. نیمه عمر آن ۲۰ تا ۵۰ ساعت می‌باشد. | صرع‌های ابسنس، صرع‌های میوکلونیک، اسپاسم‌های شیرخوارگی | سمیت: مشابه دیازپام تداخلات: حداقل |
| • لورازپام: مشابه دیازپام | | | | |
| • کلونازپام: در موارد صرع‌های ابسنس، میوکلونیک و اسپاسم‌های شیرخوارگی، اندیکاسیون مصرف دارد. | | | | |

خلاصه: داروهای ضد صرع (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | فارماکودینامیک | کاربرد بالینی | سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **مشتقات GABA** | | | | |
| • گاباپنتین | کاهش ناقلین تحریکی با اثر پیش‌سیناپسی بر کانال‌های ولتاژی $Ca^{2+}$ (زیرواحد $\alpha2\delta$) | فراهمی‌زیستی ۵۰٪ که با افزایش دوز دارو کاهش می‌یابد. به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود. متابولیزه نمی‌شود. نیمه عمر آن ۵ تا ۸ ساعت است. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های ژنرالیزه | سمیت: بی‌خوابی، گیجی، آتاکسی. تداخلات: حداقل |
| • پره‌گابالین | همچون گاباپنتین | به خوبی از راه خوراکی جذب می‌شود به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود. متابولیزه نمی‌شود. نیمه عمر ۴/۵ تا ۷ ساعت | صرع‌های پارشیال | سمیت: بی‌خوابی، گیجی، آتاکسی تداخلات: حداقل |
| • ویگاباترین | مهار غیرقابل برگشت گابا ـ ترانس‌آمیناز | فراهمی‌زیستی ۷۰٪. به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود. متابولیزه نمی‌شود. نیمه عمر ۶ تا ۸ ساعت (به علت مکانیسم عمل مرتبط نمی‌باشد). | صرع‌های پارشیال اسپاسم‌های شیرخوارگی | سمیت: خواب‌آلودگی، گیجی، سایکوز، نقص در میدان بینایی. تداخلات: حداقل |
| **گوناگون** | | | | |
| • والپروات | فعال‌شدن (firing) نورون‌ها با فرکانس بالا را مهار می‌کند. متابولیسم آمینواسید را تغییر می‌دهد. | با فرمولاسیون‌های مختلف، به خوبی جذب می‌شود. به میزان زیادی به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود و به طور گسترده متابولیزه می‌شود. نیمه عمر: ۱۶ـ۹ ساعت. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های ژنرالیزه، صرع‌های ابسنس. صرع‌های میوکلونیک | سمیت: تهوع، ترمور، افزایش وزن، طاس‌شدن، تراتوژنیک، سمیت هپاتوتوکسیک. تداخلات: فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، لاموتریژین، فلبامات، ریفامپین، اتوسوکسیماید، پریمیدون |
| • لاموتریژین | غیرفعال‌شدن طولانی‌مدت کانال‌های وابسته به ولتاژ $Na^{+}$. بر کانال‌های $Ca^{2+}$ وابسته به ولتاژ به گونه پیش‌سیناپسی اثر می‌کند، کاهش رهاسازی گلوتامات | به خوبی از طریق خوراکی جذب می‌شود. به پروتئین‌های پلاسمایی چندان متصل نمی‌شود. به طور گسترده متابولیزه می‌شود ولی متابولیت فعال ندارد. نیمه عمر: ۳۰ـ۲۵ ساعت | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های ژنرالیزه، صرع‌های ابسنس | سمیت: گیجی، سردرد، دوبینی، راش. تداخلات: والپروات، کاربامازپین، اکس‌کاربامازپین، فنی‌توئین، فنوباربیتال، پریمیدون، سوکسینیدها، سرترالین، توپیرامات |

خلاصه: داروهای ضد صرع (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | فارماکودینامیک | کاربرد بالینی | سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| • لوتیراستام | اثر بر پروتئین سیناپسی $SV_2A$ | به خوبی از طریق خوراکی جذب می‌شود. به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود. به ۳ متابولیت غیرفعال متابولیزه می‌شود. نیمه عمر ۱۱ـ۶ ساعت. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های ژنرالیزه | سمیت: عصبی‌شدن، گیجی، افسردگی، صرع. تداخلات: فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، پیریمیدون |
| •رتیگابین | باز شدن کانال‌های پتاسیم را افزایش می‌دهد | به سرعت جذب می‌شود. نیازمند دوز ۳ بار در روز می‌باشد. | درمان کمکی صرع پارشیال است. | سمیت: سرگیجه، خواب‌آلودگی، گیجی، تاری دید. تداخلات: حداقل می‌باشد. |
| •روفینامید | غیرفعال شدن کانال‌های سدیم را طولانی می‌کند. | از طریق خوراکی به خوبی جذب می‌شود. حداکثر غلظت دارو در ساعت ۴ تا h ۶ به دست می‌آید. $t_{1/2}$ آن ۱۰ـ۶ ساعت می‌باشد. اتصال به پروتئین‌های پلاسما کم می‌باشد. هیچگونه متابولیت فعالی در ادرار دفع نمی‌شود. | به عنوان درمان کمکی در سندرم لنوکس گاستوت مصرف می‌شود. | سمیت: خواب‌آلودگی، استفراغ، تب، اسهال. تداخلات: از طریق سیتوکروم p450 متابولیزه نمی‌شود. اما تداخل با داروهای ضدصرع ممکن است بروز کند. |
| • تیاگابین | مهار بازبرداشت GABA در مغز پیشین طی بلوک انتخابی GAT-1 | به خوبی جذب می‌شود. به میزان بالا به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود. به طور گسترده به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه می‌شود. نیمه عمر ۸–۵ ساعت دارد. | صرع‌های پارشیال | سمیت: عصبی‌شدن، گیجی، افسردگی، صرع. تداخلات: فنوباربیتال، فنی‌توئین، کاربامازپین، پیریمیدون |
| • توپیرامات | اثرات چندگانه بر فعالیت سیناپسی، احتمال از طریق اثر بر فسفوریلاسیون | به خوبی جذب می‌شود. به پروتئین‌های پلاسمایی متصل نمی‌شود. به طور گسترده متابولیزه می‌شود ولی ۴۰ درصد آن بدون تغییر از ادرار دفع می‌شود. هیچ متابولیت فعالی ندارد. نیمه عمر ۲۰ ساعت که با تجویز همزمان سایر داروها کاهش می‌یابد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال، صرع‌های ژنرالیزه، صرع‌های ابسنس، میگرن | سمیت: خواب‌آلودگی، کندشدن فعالیت‌های شناختی، گیجی، پاراستزی. تداخلات: فنی‌توئین، کاربامازپین، ضد بارداری‌های خوراکی، لاموتریژین، لیتیم؟ |

خلاصه: داروهای ضد صرع (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | فارماکودینامیک | کاربرد بالینی | سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| • زونی‌سامید | مهار فعال‌شدن (firing) با فرکانس بالا از طریق کانال‌های $Na^+$ وابسته به ولتاژ | فراهمی‌زیستی آن از طریق خوراکی حدوداً ۷۰ درصد می‌باشد. به میزان کمی به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود. بیش از ۵۰ درصد متابولیزه می‌شود. نیمه عمر آن ۵۰ تا ۷۰ ساعت می‌باشد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه. صرع‌های پارشیال، صرع‌های میوکلونیک | سمیت: خواب‌آلودگی، اختلالات شناختی، گیجی، غلظت کم. تداخلات: حداقل |
| • لاکوزامید | افزایش مرحله غیرفعال‌شدن آهسته از طریق کانال‌های $Na^+$ | به خوبی جذب می‌شود. حداقل اتصال پروتئینی دارای یک متابولیت عمده غیرفعال می‌باشد. نیمه عمر آن ۱۴ـ۱۲ ساعت می‌باشد. | صرع‌های تونیک ـ کلونیک ژنرالیزه، صرع‌های پارشیال | سمیت: گیجی، سردرد، تهوع، افزایش خفیف در فاصله PR، تداخلات: حداقل |
| • پرامپانل | به گیرنده AMPA در جایگاه غیررقابتی با انتخاب‌پذیری بالایی متصل می‌شود | فراهمی زیستی آن بالا بوده و ۹۵٪ اتصال پروتئینی دارد. متابولیت متعدد دارد. نیمه عمر آن ۷۰ تا ۱۱۰ ساعت است. | صرع پارشیال با یا بدون حالت‌های جنرالیزه | سمیت: سرگیجه، خواب‌آلودگی، سردرد. سندرم اختلالات روان‌شناختی<br>تداخلات: در مصرف همزمان با داروهای مؤثر بر CYP3A دیده می‌شود. |



# فصل ۲۵ داروهای هوشبر عمومی

## مطالعه مورد

مرد سالخورده‌ای مبتلا به دیابت نوع ۲ و دردهای ایسکمیک در قسمت‌های انتهایی بدن و ناحیه اندام تحتانی است که جهت جراحی بای‌پس از فمورال به پوپلیتئال آماده می‌شود. وی سابقه فشارخون و بیماری عروق کرونر قلبی با علائم آنژین پایدار داشته که تنها می‌توانسته به مدت نیم ساعت پیاده‌روی کند که پس از آن درد پاها، وی را مجبور به استراحت می‌کرد. این بیمار سابقه مصرف ۵۰ پاکت سیگار در سال داشته اما از دو سال پیش مصرف آن را قطع کرده است. داروی مورد مصرف وی شامل آتنولول، آتورواستاتین و هیدروکلروتیازید می‌باشد. پرستار بخش جراحی علائم حیاتی وی را بررسی می‌کند که به شرح زیر می‌باشد: دما ۳۶/۸ درجه سانتی‌گراد (۹۸/۲ درجه فارنهایت)، فشارخون ۱۶۸/۱۰۰ mmHg، ضربان قلب ۷۸ bpm و درصد اشباع اکسیژن با پالس اکسی‌متر ۹۶٪ بوده در حالیکه از هوای اتاق تنفس می‌کند و درد ۵/۱۰ در پای راست می‌باشد. چه دارویی بیهوشی را شما انتخاب می‌کنید و دلیل این انتخاب چیست؟ آیا انتخاب این داروی هوشبر ممکن است تغییر کند؟

به مدت چندین قرن بشر برای کنترل درد ناشی از جراحی، از اثر داروهای طبیعی و روش‌های فیزیکی بهره می‌گرفت. متون تاریخی اثرات خواب‌آوری و آرامبخشی حشیش، بنگ دانه، گیاه مهر، خشخاش شرح داده‌اند. روش‌های فیزیکی نظیر سرما، فشار اعصاب انسداد سرخرگ کاروتید و تکان دادن مغزی نیز به کار گرفته می‌شود. اگر چه که بیهوشی تحت داروی هوشبر اتر در سال ۱۸۴۲ صورت گرفت اما نخستین توضیح عمومی در مورد بیهوشی عمومی در سال ۱۸۴۶ چاپ شد که بیانگر آغاز تاریخ بیهوش‌کننده‌ها بود. برای نخستین بار پزشکان به ابزار قابل اعتمادی جهت حفظ بیمار خود از دردهای ناشی از پروسه جراحی دست پیدا کرده بودند.

وضعیت فیزیولوژیک ایجاد شده توسط داروهای هوشبر عمومی، اساساً با پنج اثر مشخص می‌شود که شامل **بیهوشی**، **فراموشی**، **ضددردی**، **مهار رفلکس‌های اتونوم** و **انبساط عضلات اسکلتی** مشخص می‌شود. هیچ‌کدام از داروهای هوشبر رایج وقتی به تنهایی مصرف شوند قادر به فراهم نمودن این پنج ویژگی مطلوب نمی‌باشند. به علاوه یک داروی بیهوشی ایده‌آل بایستی سبب القاء سریع و در عین حال یکنواخت بیهوشی شده که با قطع مصرف دارو این بیهوشی قابل برگشت بوده و همچنین حاشیه امنیت بالایی داشته باشد.

رویکردهای مدرن بیهوشی، عموماً بر به کارگیری ترکیبی از داروهای هوشبر داخل وریدی و استنشاقی تکیه دارند (که به بیهوشی متوازن معروف است) که قادر به تأمین اهداف فوق با حداقل اثرات جانبی می‌باشد. بسته به نوع تشخیص و درمان مربوطه و عمل جراحی، انتخاب تکنیک بیهوشی متفاوت می‌باشد. در اعمال جراحی ساده سطحی و یا جراحی‌های تشخیصی تهاجمی، از داروهای آرام‌بخش خوراکی یا تزریقی به همراه برخی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی یا به اصطلاح تکنیک‌های مراقبت بیهوشی تحت نظارت، استفاده می‌شود (کادر آرامبخشی و بیهوشی تحت نظارت را ببینید) (فصل ۲۶ را

## آرام‌بخشی و بیهوشی تحت نظارت[1]

بسیاری از اعمال جراحی کوچک تشخیصی و درمانی بدون انجام بیهوشی عمومی و براساس روش‌های مبتنی بر آرام‌بخشی، انجام‌پذیر می‌باشد. در این دسته از اعمال جراحی به کارگیری داروهای بی‌حسی موضعی به همراه میدازولام، پروپوفول و ضددردهای اوپیوئیدی (یا کتامین)، مناسب‌تر و بی‌خطرتر از تجویز داروهای بیهوشی عمومی می‌باشد. این تکنیک بیهوشی، مراقبت بی‌هوشی تحت نظارت نام دارد. که با نام MAC نامگذاری می‌شود (که البته نبایستی با حداقل غلظت مهاری که جهت مقایسه قدرت هوشبرهای استنشاقی به کار می‌رود، اشتباه شود) (کادر متن هوشبرها بیانگر چه چیزی هستند؟ و در کجا اثر می‌گذارند را ببینید). این تکنیک به طور معمول شامل به کارگیری میدازولام داخل وریدی جهت پیش‌درمانی (جهت کاهش اضطراب، القاء فراموشی و آرام‌بخشی خفیف) می‌باشد که با انفوزیون پروپوفول تیتر شده و با سرعت مختلف (جهت حصول میزان‌های متوسط تا عمیق آرام‌بخشی) و ضد درد قدرتمند اوپیوئیدی یا کتامین (جهت کاهش ناخوشی‌های مرتبط با تزریق موضعی بی‌حسی موضعی و دستکاری‌های جراحی)، ادامه می‌یابد.

رویکردی دیگر که عمدتاً متخصصان غیربیهوشی از آن یاری می‌گیرند، **آرام‌بخشی هوشیارانه**[2] می‌باشد. این تکنیک استفاده از داروهای ضد اضطراب و ضد درد را در ترکیب با دوزهای پایین آرام‌بخشها (جهت ایجاد سطوح تغییر یافته از هوشیاری) مدنظر قرار می‌دهد. در این وضعیت بیمار قادر به تنفس خود به خود و همچنین پاسخ به دستورات زبانی اطرافیان می‌باشد. بسیاری از داروهای بی‌هوشی وریدی جهت به کارگیری در شیوه آرام‌بخشی هوشیارانه مورد تأیید قرار گرفته‌اند (مانند دیازپام، میدازولام، پروپوفول). مزیت به‌کارگیری بنزودیازپین‌ها و ضددردهای اوپیوئیدی (مانند فنتانیل) در پروتکل آرام‌بخشی هوشیارانه، آن است که آثار این داروها به وسیله بسیاری داروهای آنتاگونیست اختصاصی، قابل‌برگشت می‌باشد (به ترتیب فلومازنیل و نالوکسان).

یک نوع خاص از آرام‌بخشی هوشیارانه به ندرت در بخش‌های ICU ضرورت می‌یابد و این زمانی است یک بیمار تحت استرس‌های شدید قرار دارد و لازم است برای طولانی مدت تحت ونتیلاسیون قرار بگیرد. در این شرایط، احتمالاً ترکیبی از داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور، دوز کم هوشبرهای داخل وریدی، داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی و دکس‌مدتومیدین[3] استفاده می‌شود. دکس‌مدتومیدین یک آگونیست $\alpha_2$ می‌باشد و دارای اثرات آرام‌بخش و ضددرد است. نیمه عمر این دارو ۳-۲ ساعت است و در کبد متابولیزه شده و به صورت متابولیت‌هایی غیرفعال از کلیه دفع می‌گردد.

**آرام‌بخشی عمیق**[4] مشابه وضعیت بیهوشی عمومی (داخل وریدی) سبک می‌باشد. در این وضعیت، هوشیاری به اندازه‌ای کاهش یافته است که بیمار به راحتی بیدار نمی‌شود. انتقال از شرایط بیهوشی عمیق به بیهوشی عمومی (جراحی) بسیار آرام بوده و گاهی اوقات تشخیص چگونگی این تغییر حالت بسیار مشکل است. از آن جایی که طی این وضعیت، رفلکس‌های محافظتی وجود ندارند، توانایی باز نگهداشتن مجاری وجود ندارد، فرد پاسخ‌های زبانی در برابر تحریکات جراحی نشان نمی‌دهد و تمایز آن از حالت بیهوشی داخل وریدی امکان‌پذیر نمی‌باشد.

از داروهای داخل وریدی که در پروتکل آرام‌بخشی عمیق مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توان به داروهای آرامبخش و خواب آور پروپوفول و میدازولام اشاره نمود که گاهی اوقات برحسب سطح و میزان بروز درد همراه با جراحی می‌توان با کتامین یا ضددردهای اپیوئیدی ترکیب نمود.

---

1- Monitored anesthesia care (MAC)

2- sedation conscious

3- Dexmedetomidine

4- Deep sedation

ببینید). در این تکنیک در عین حال که جهت بیمار بی‌دردی قابل‌توجهی به وجود می‌آید، وی قادر است به طور ارادی تنفس نماید، همچنین نسبت به دستورات پزشک نیز واکنش نشان داده و با وی همکاری کند. در اعمال جراحی‌های وسیع‌تر معمولاً قبل از جراحی، جهت بیماران بنزودیازپین تجویز می‌گردد، سپس با استفاده از داروهای هوشبر تزریقی (مانند تیوپنتال یا پروپوفول) بیهوشی القاء می‌گردد و توسط ترکیبی از داروهای استنشاقی (مانند عوامل فرّار، اکسید نیترو) و تزریقی (مانند پروپوفول و ضددردهای اوپیوئیدی) نگهداری می‌شود.

## مکانیسم اثر هوشبرهای عمومی

بیهوشی عمومی در شرایط بالینی به مدت بیش از ۱۶۰ سال است که استفاده می‌شود اما مکانیسم اثر آن همچنان ناشناخته‌مانده است. تحقیقات اولیه بر روی شناسایی جایگاه بیولوژیک اثر این داروها متمرکز شده بود. در سال‌های اخیر این "تئوری واحد" اثرات بیهوش کننده‌ها با اشکال پیچیده مولکول‌های هدف که در سطوح مختلفی از سیستم عصبی مرکزی (CNS) قرار دارند، منسوخ شده است.

هوشبرها در جایگاه‌های مختلف سلولی نورون‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اما تمرکز اولیه آنها بر سیناپس‌هاست. اثرات پیش‌سیناپسی ممکن است آزادسازی نروترانسمیترها را تغییر دهد. در حالی که اثرات پس‌سیناپسی تعداد دفعات و یا شدت پیام‌های موجود در سیناپس را تغییر می‌دهد. در سطح اندام اثرات هوشبرها ممکن است ناشی از مهار تقویت و کاهش تحریک CNS باشد. مطالعه بر روی بافت ایزوله طناب نخاعی ثابت کرده که کاهش انتقال تحریکی توسط هوشبرها بسیار بیشتر از تقویت اثرات مهاری توسط آنهاست. کانال‌های کلر (گیرنده‌های گاما آمینوبوتریک اسید [$GABA_A$] و گلیسین) و کانال‌های پتاسیم ($K_{2p}$، احتمالاً $K_v$ و کانال‌های $K_{ATP}$) که کانال‌های یونی مهاری به حساب می‌آیند، کاندیدای مورد توجه اثرات داروهای هوشبر می‌باشند. کانال‌های یونی تحریکی شامل کانال‌هایی که با استیل‌کولین (گیرنده‌های نیکوتینی و موسکارینی) آمینواسیدهای تحریکی (آمینو -۳- هیدروکسی -۵- متیل -۴- ایزوکسازول - پروپیونیک اسید [AMPA]، کائینات و گیرنده‌های N- متیل D- آسپارتات [NMDA]) و یا توسط سروتونین (گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ و $5\text{-}HT_3$) تحریک می‌شوند. شکل ۱–۲۵ رابطه این گیرنده‌های مهاری و تحریکی هوشبرها را در انتهای عصبی بیان می‌کند.

## ■ هوشبرهای استنشاقی

تمایز مشخصی بین هوشبرهای گازی و فرار بایستی برقرار شود. هر دو نوع به صورت استنشاقی تجویز می‌شوند. هوشبرهای فرار **(هالوتان، انفلوران، ایزوفلوران، دسفلوران، سوفلوران)** فشار تبخیر پائین و دمای نقطه جوش بالایی داشته، بنابراین در دمای اتاق (۲۰ درجه سانتی‌گراد) به صورت مایع می‌باشد. اگرچه بیهوش‌کننده‌های استنشاقی (اکسید نیتریک، زنون) فشار تبخیری بالایی داشته ولی دمای نقطه جوش پائین دارند که سبب می‌شود تا در دمای اتاق به شکل گاز در بیایند. ویژگی‌های خاص هوشبرهای تبخیرشونده موجب شده تا برای تجویز آن از vaporizer استفاده شود. شکل ۲–۲۵ ساختار شیمیایی هوشبرهای استنشاقی مهم که از لحاظ بالینی نیز کاربرد دارند را نشان می‌دهد.

## فارماکوکینتیک

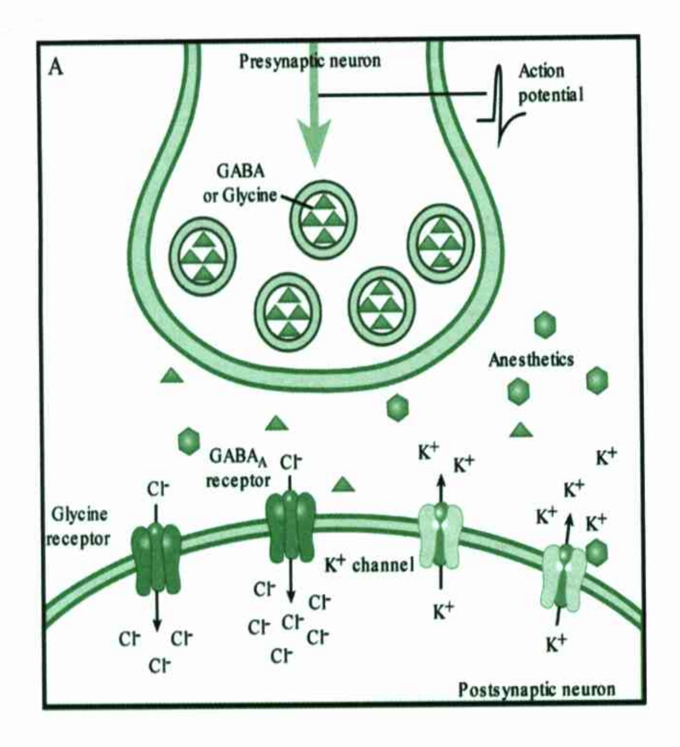
هوشبرهای استنشاقی (گازی و فرار) از طریق تبادل گاز در آلوئول‌ها مصرف می‌شوند. جذب از راه آلوئول به خون، توزیع و سپس تقسیم شدن ورود به بخش‌های مختلف از مهم‌ترین شاخص‌های تعیین کینتیک این داروهاست. همان‌طور که قبلاً اشاره شد یک هوشبر ایده‌آل بایستی به سرعت عملکردی (القاء سریع) و اثرات آن نیز بایستی به سرعت خاتمه یابد. به منظور دستیابی به این هدف، غلظت در محل اثر این داروها در CNS (مغز و طناب نخاعی) بایستی به سرعت تغییر کند. چندین فاکتور چگونگی تغییر غلظت را تعیین می‌کند.

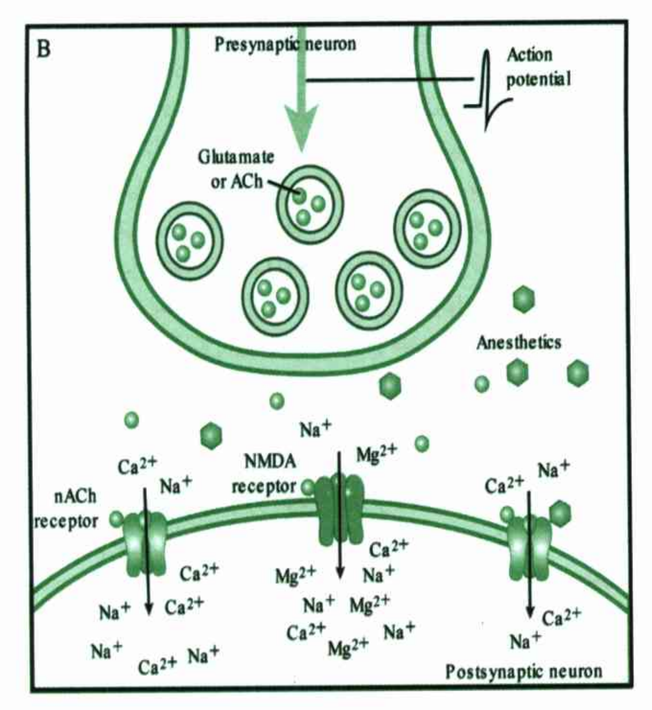
### جذب و توزیع

**A. فاکتورهای کنترل‌کننده جذب**

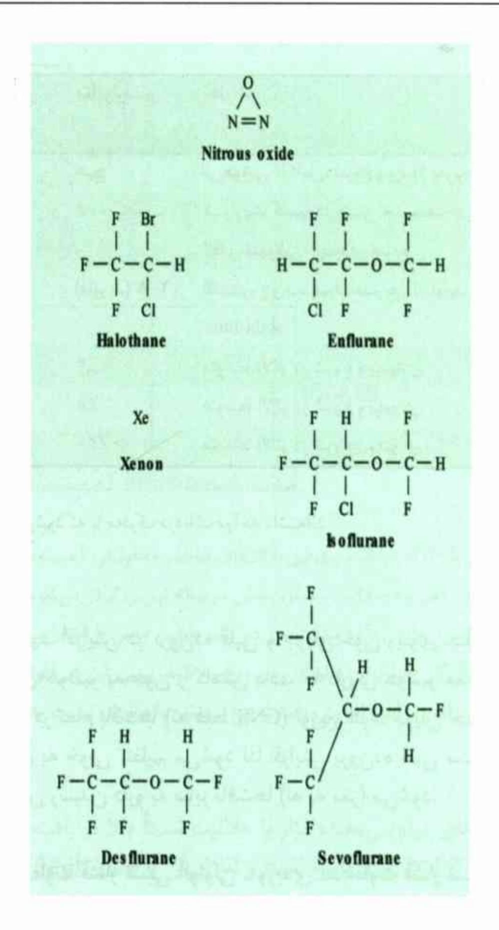
۱. غلظت هوای دمی و تهویه نیروی محرک ــ جذب هوشبر به بدن استنشاقی غلظت آلوئولی است. دو پارامتری که توسط یک متخصص بیهوشی کنترل شده و تعیین‌کننده میزان تغییرات در غلظت آلوئولی است شامل: (۱) غلظت دارو در هوائی دمی یا فشار بینی، (۲) تهویه آلوئولی است. فشار نسبی یک هوشبر استنشاقی در مخلوط گاز دمی به طور مستقیم بر فشار نسبی حداکثر (که می‌تواند در آلوئول ایجاد می‌شود) و سرعت افزایشی نسبی در آلوئول‌ها و در نهایت در خون تأثیر می‌گذارد. افزایش در فشار نسبی سبب افزایش سرعت بالا رفتن غلظت در آلوئول‌ها شده و لذا القاء بیهوشی را تسریع می‌کند. افزایش فشار نسبی در آلوئول معمولاً به صورت نسبت غلظت آلوئولی ($F_A$) در غلظت در هوای دمی ($F_I$) بیان می‌شود؛ هر چه نسبت $F_A/F_I$ سریع به 1 نزدیک شود (1 نشان دهنده تعادل است)، بیهوشی در طول *القای ماده‌ای بیهوشی استنشاقی سریع اتفاق خواهد افتاد.*

پارامتری دیگری که به طور مستقیم میزان سرعت رسیدن نسبت $F_A/F_I$ را به 1 کنترل می‌کند، تهویه آلوئولی می‌باشد. افزایش در تهویه، سرعت القا را افزایش می‌دهد. شدت این اثر بر اساس ضریب سهمی خون به گاز متفاوت است. در هوشبرهایی که حلالیت کمی در خون دارند افزایش در تهویه ریوی تنها سبب افزایش کمی در فشار سرخرگی گاز خواهد شد اما در هوشبرهای



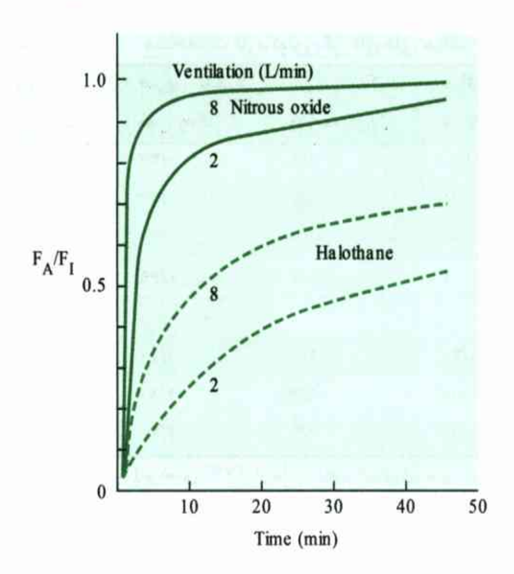

**شکل ۱-۲۵.** اهدافی که به منظور اثربخشی هوشبرها در نظر گرفته شده است. هوشبرها ممکن است فعالیت مهاری سیناپسی را افزایش داده و یا فعالیت تحریکی را کاهش دهند. Ach= استیل‌کولین GABA$_A$= گاماآمینوبوتیریک -A است.




**شکل ۲-۲۵.** ساختمان شیمیایی هوشبرهای استنشاقی.

که حلالیت متوسط تا زیادی در خون دارند سبب افزایش بسیار زیادی در فشار سرخرگی خواهد شد (شکل ۳-۲۵). برای مثال افزایش چهار برابری در سرعت تهویه تقریباً سبب دو برابر شدن نسبت $F_A/F_I$ در هالوتان و در مدت ۱۰ دقیقه نخست تجویز می‌شود. اما سبب افزایش نسبت $F_A/F_I$ در نیتروس اکسید تنها به میزان ۱۵ درصد می‌شود. بنابراین افزایش تهویه سرعت القاء بیهوشی را در داروهایی که شروع اثر آهسته دارند افزایش می‌دهد. سرکوب تنفس توسط ضددردهای اپیوئیدی شروع اثر بیهوش کننده‌های استنشاقی را کند می‌کند مگر اینکه تهویه دستی بوده یا به صورت مکانیکی حمایت شود.

۲. حلالیت ــ همان‌طور که در بالا اشاره شده یکی از مهم‌ترین عواملی که انتقال داروی بیهوشی از ریه‌ها به خون




**شکل ۳-۲۵.** اثر تهویه بر $F_A/F_I$. در مقایسه با نیتروس اکسید افزایش تهویه (۸ در مقابل ۲ لیتر در دقیقه) اثر بسیار بیشتری بر تعادل هالوتان و نیتروس اکساید می‌گذارد، اما سبب افزایش درصد زیادی از هالوتان در دقایق اولیه القای بیهوشی می‌شود.

شریانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، حلالیت آنها می‌باشد (جدول ۱-۲۵). ضریب تفکیک[1] خون به گاز، اندکسی مناسب جهت ارزیابی حلالیت و مؤید تمایل نسبی یک داروی بیهوشی به خون نسبت به هوای دمی می‌باشد. ضریب تفکیک دس‌فلوران و اکسید نیترو که نسبتاً در خون نامحلول می‌باشند، بسیار کم می‌باشد. زمانی که یک داروی بیهوشی با حلالیت کم از جدار ریوی عبور و در خون منتشر می‌شود، به طور نسبی مولکول‌های کمی جهت بالابردن فشار نسبی آن مورد نیاز است و به همین دلیل تانسیون شریانی به سرعت افزایش می‌یابد (شکل ۴-۲۵، بالا، اکسید نیترو، دسفلوران، سووفلوران). متقابلاً، در مورد هوشبرهایی که دارای حلالیت متوسط تا بالا هستند (شکل ۴-۲۵، پایش هالوتان، ایزوفلوران)، حل‌شدن مولکول‌های بیشتری جِهت ایجاد تغییرات واضح در فشار نسبی لازم می‌باشد و تانسیون شریانی گاز، آهسته‌تر افزایش می‌یابد. ضریب سهمی خون به گاز ۰/۴۷ برای نیتروس اکسید بدین معنی است که در شرایط تعادل غلظت در خون ۰/۴۷ برابر غلظت در فضای آلوئولی (گاز) می‌باشد. ضریب سهمی خون به گاز بیشتر سبب جذب بیشتر داروی بی‌هوشی شده بنابراین زمان مورد نیاز برای رسیدن $F_A/F_I$ به ۱ را کاهش می‌دهد (تعادل شکل ۴-۲۵).

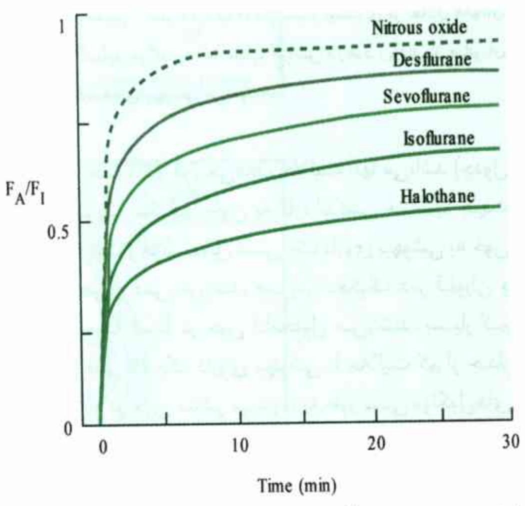
1- Partition cofficient

**جدول ۱-۲۵ مشخصات فارماکولوژیکی داروهای هوشبر استنشاقی**

| داروی بی‌هوشی | ضریب تفکیک خون به گاز[۱] | ضریب تفکیک مغز به خون[۱] | حداقل غلظت آلوئولی ٪ (MAC)[۲] | متابولیسم | نظرات |
|---|---|---|---|---|---|
| اکسید نیترو | ۰/۴۷ | ۱/۱ | < ۱۰۰ | هیچ | بی‌هوشی ناکامل، شروع و بهبود سریع |
| دس‌فلوران | ۰/۴۲ | ۱/۳ | ۶-۷ | ٪< ۰/۰۵ | فراریت کم، داروئی ضعیف جهت القای بیهوشی، بهبودی سریع |
| سووفلوران | ۰/۶۹ | ۱/۷ | ۲ | (فلورید) ۵-۲ | شروع و بهبود سریع، ناپایدار در soda-lime |
| ایزوفلوران | ۱/۴۰ | ۲/۶ | ۱/۴۰ | ٪۲> | متوسط الاثر در شروع و بهبودی |
| ان‌فلوران | ۱/۸۰ | ۱/۴ | ۱/۷ | ٪۸ | متوسط الاثر در شروع و بهبودی |
| هالوتان | ۲/۳۰ | ۲/۹ | ۰/۷۵ | ٪۴۰< | متوسط الاثر در شروع و بهبودی |

۱. ضریب تفکیک (در دمای ۳۷°C) از مأخذ متعدد گردآوری شده است.

۲. MAC، غلظت بیهوشی است که باعث ایجاد بی‌حرکتی در ۵۰ درصد بیمارانی می‌شود که با محرک دردناک مواجه داشته‌اند.

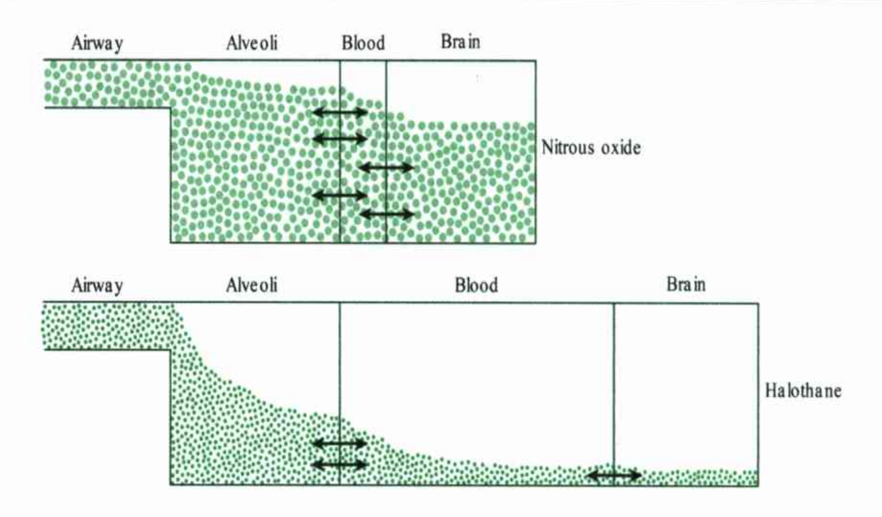



**شکل ۴-۲۵.** غلظت آلوئولی داروی هوشبر ($F_A$) به غلظت دمی داروی هوشبر می‌رسد ($F_I$) برای داروهای کمتر محلول سریع‌تر است.

۳. برون‌ده قلبی ــ تغییر در جریان خون ریوی اثرات آشکاری بر جذب گاز هوشبر از فضای آلوئولی دارد. افزایش در جریان خون ریوی (برای مثال افزایش برون‌ده قلبی) جذب داروی هوشبر را افزایش بنابراین سرعت بالا رفتن $F_A/F_I$ را کاهش و در نهایت سرعت القاء بی‌هوشی را کاهش می‌دهد. جهت فهم بهتر این مکانیسم بایستی و در رابطه با اثرات برون‌ده قلبی در ترکیب با میزان توزیع بافتی و جذب هوشبرها به سایر بخش‌های بافتی اندیشید. افزایش در برون‌ده قلبی و جریان خون ریوی جذب داروی هوشبر به خون را کاهش داده، اما داروی هوشبر ممکن است در تمام بافت‌ها (نه فقط CNS) توزیع شود. جریان خون مغزی به خوبی تنظیم می‌شود لذا افزایش برون‌ده قلبی سبب افزایش رسیدن دارو به سایر بافت‌ها (نه به مغز) می‌شود.

۴. تفاوت فشار نسبی آلوئولی - وریدی ــ تفاوت فشار نسبی بین خون شریانی و خون وریدی مخلوط، عمدتاً به میزان برداشت بافتی داروی بیهوشی‌دهنده توسط بافت‌های غیرعصبی، بستگی دارد. با توجه به سرعت و میزان برداشت بافتی، محتوای دارویی خون وریدی به نحو قابل ملاحظه‌ای کمتر از خون شریانی می‌باشد. هر قدر اختلاف تانسیون داروی بیهوشی‌دهنده در خون وریدی و شریانی بیشتر باشد، زمان بیشتری جهت به تعادل رسیدن آن با بافت مغزی لازم می‌باشد. فاکتورهای بسیاری مشابه عواملی که بر میزان جذب دارو از ریه به فضای داخل عروقی مؤثر می‌باشند، ورود دارو به بافت را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. از این جمله می‌توان به ضریب انفکاک بافت به خون، میزان جریان خون بافتی و گرادیان غلظتی آن اشاره نمود.

بافت‌های پرخون طی دوره القاء بیهوشی (و فاز اول دوره تثبیت آن) تأثیر بیشتری بر غلظت گرادیان شریانی - وریدی می‌گذارند که از آن جمله می‌توان به مغز، قلب، کبد، کلیه و بستر طحالی اشاره نمود. این بافت‌ها در مجموع بیش از ۷۵ درصد برون‌ده قلبی طی استراحت را دریافت می‌دارند. غلظت وریدی




**شکل ۵-۲۵.** چرا القاء بیهوشی با گازهای هوشبر محلول‌تر، آهسته‌تر است؟ در این طرح شماتیک، حلالیت در خون توسط اندازه نسبی بخش مربوط به خون (هر چه حلالیت بیشتر، بخش مربوطه نیز بزرگ‌تر می‌شود) مشخص شده است. فشار نسبی عوامل در بخش‌های مختلف، با میزان پرشدن هر بخش، نمایش داده شده است. در یک غلظت معین یا فشار نسبی مشخص دو گاز هوشبر در هوای دمی، زمان بیشتری جهت رسیدن فشار پارشیال گاز محلول‌تر (هالوتان) در خون به فشار نسبی آن در آلوئول، لازم می‌باشد. از آنجایی که غلظت ماده هوشبر در مغز نمی‌تواند سریع‌تر از غلظت آن در خون افزایش یابد، شروع بیهوشی با هالوتان نسبت به اکسید نیترو، آهسته‌تر می‌باشد.

داروهای بیهوشی‌دهنده فرّار با حلالیت نسبتاً بالا در بافت‌های پرخون، ابتدا بسیار پایین است و تعادل آن با فضای آلوئولی به آهستگی روی می‌دهد.

طی زمان برقراری بیهوشی با داروهای هوشبر استنشاقی، دارو با سرعت‌های متفاوت که به میزان حلالیت دارو، گرادیان غلظتی بین خون و بافت و جریان خونی بافت بستگی دارد، در بافت‌های مختلف انتشار می‌یابد. اگر چه بافت‌هایی چون عضلات و پوست، ۵۰ درصد توده بدن را تشکیل می‌دهند ولی داروهای بیهوشی بسیار آهسته‌تر نسبت به بافت‌های پرعروق (همچون مغز) در آن انباشته می‌شوند. این بدان علت است که بافت‌های عضلانی و پوست تنها یک‌پنجم برون‌ده قلبی زمان استراحت را دریافت می‌دارند. اگر چه اغلب گازهای هوشبر از حلالیت بالایی در بافت‌های چربی برخوردار هستند ولی جریان خون کم در این بافت‌ها، میزان نسبی انباشته‌شدن دارو در این بافت‌ها را به تأخیر می‌اندازد. به تعادل رسیدن اغلب داروهای بیهوشی با این بافت‌ها طی یک عمل جراحی یک تا سه ساعته، بعید به نظر می‌رسد. مجموعاً تأثیر تهویه، تفاوت حلالیت در بافت‌ها، برون‌ده قلبی و میزان توزیع جریان خون، سرعت افزایش شاخص $F_A/F_I$ هر دارو را تعیین می‌کند شکل ۵-۲۵ به صورت شماتیک چگونگی جذب و توزیع بین دو عامل بیهوشی را نشان می‌دهد. شرایط بیهوشی زمانی ایجاد می‌شود که فشار نسبی داروی هوشبر در مغز به سطح غلظت موردنظر (تعیین‌کننده قدرت) برسد (MAC: جدول ۱-۲۵ و کادر داروهای هوشبر چه چیزی را بیان می‌کنند و در کجا تأثیر می‌گذارند؟ را ببینید). برای داروهای غیرحلال نظیر فشار نسبی آلوئولی می‌تواند به تعادل بین خون و مغز جهت رسیدن به غلظت هوشبر دست یابد. به هر حال برای داروهایی نظیر هالوتان حلالیت بالای آن در خون و سایر بافت‌ها (ضریب تفکیک بالایی دارند) سبب کاهش در گرادیان غلظتی از ریه به مغز شده و شروع بیهوشی را به تأخیر می‌اندازد. بنابراین تجویز غلظت زیاد هالوتان و افزایش تهویه آلوئولی دو استراتژی مورد استفاده توسط متخصصین بیهوشی است که سرعت و میزان القای بیهوشی با هالوتان را افزایش می‌دهد.

### B. حذف

بازگشت از بی‌هوشی استنشاقی از همان اصول با اهمیت که در القاء بحث شد پیروی کرده منتهی عکس آن می‌باشد. زمان بهبود آثار ناشی از داروهای هوشبر استنشاقی، به سرعت حذف

این داروها از مغز بستگی دارد. یکی از مهم‌ترین عواملی که سرعت بهبودی از داروهای بیهوشی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، ضریب انفکاک خون به گاز می‌باشد. از سایر عوامل می‌توان به جریان خون ریوی، میزان تهویه و حلالیت بافتی داروهای بیهوشی اشاره نمود. مرحله بهبود برخلاف مرحله القاء بیهوشی، دارای دو مشخصه متفاوت می‌باشد. نخست آن که برخلاف مرحله القاء بیهوشی که افزایش غلظت داروی بیهوشی در هوای دمی، میزان انتقال دارو از ریه به خون را می‌افزاید. فرآیند معکوس آن قابل افزایش نمی‌باشد چرا که ایجاد غلظت ریوی دارو کمتر از صفر محتمل نمی‌باشد. ثانیاً این که در ابتدای فاز بهبودی، بسته به نوع دارو و طول مدت بیهوشی ممکن است تانسیون گاز، در بافت‌های مختلف، متغیر باشد حال آن که در آغاز القای بیهوشی، تانسیون ابتدایی دارویی بیهوشی در همه بافت‌ها، صفر می‌باشد.

داروهای بیهوشی استنشاقی که از حلالیت کمتری در خون (ضریب تفکیک خون به گاز پایین) و مغز برخوردار هستند، نسبت به داروهایی که از حلالیت بیشتری برخوردار هستند، سریع‌تر دفع می‌شوند. حذف سریع‌تر اکسید نیترو، دس‌فلوران و سووفلوران در مقایسه با هالوتان و ایزوفلوران باعث بهبود سریع‌تر اثرات بیهوشی می‌گردد. میزان حلالیت هالوتان در بافت مغز حدوداً ۲ برابر و در خون حدوداً ۵ برابر اکسید نیترو و دس‌فلوران می‌باشد؛ بنابراین حذف آن بسیار آهسته بوده و در نتیجه سرعت بهبودی از بیهوشی ناشی از هالوتان و ایزوفلوران آهسته‌تر می‌باشد.

طول مدت مواجه با داروهای هوشبر، به ویژه هوشبرهای محلول‌تر (مانند هالوتان و ایزوفلوران) اثرات واضحی بر سرعت بهبود دارد. با افزایش زمان قرارگرفتن در معرض داروهای بیهوشی، تجمع آنها در عضلات، پوست و بافت‌های چربی افزایش می‌یابد (به ویژه در بیماران چاق)، و به علت حذف تدریجی دارو از بافت‌ها، تانسیون خونی آن به آهستگی کاهش می‌یابد. اگرچه پس از مواجهه کوتاه‌مدت با داروی بیهوشی (به ویژه داروهای با حلالیت بیشتر) بهبودی سریع ممکن است اما مواجهه طولانی مدت با داروهای هالوتان یا ایزوفلوران باعث تأخیر در بهبودی می‌گردد.

۱. تهویه ـــ دو پارامتری که می‌تواند توسط متخصص بیهوشی دستکاری شده و در کنترل سرعت القا و بازگشت از بیهوشی اهمیت دارد شامل ۱) غلظت داروی هوشبر در گاز استنشاق شده و ۲) تهویه آلوئولی می‌باشد. با توجه به اینکه غلظت داروی بیهوشی در هوای دمی را نمی‌توان به میزان زیر صفر کاهش داد لذا تهویه تنها راه تسریع بازگشت از بیهوشی است.

۲. متابولیسم ـــ بیهوش‌کننده‌های استنشاقی مدرن اصولاً توسط تهویه حذف شده و تنها به میزان اندکی متابولیزه می‌شوند، بنابراین متابولیسم این داروها نقش مهمی در پایان اثربخشی آنها ایفا نمی‌کند. اما به هر حال متابولیسم ممکن است در سمیت ناشی از آنها مؤثر باشد (سمیت ناشی از داروهای بیهوشی را ببینید). هر چند کبد نیز تا حدی در متابولیسم بعضی از انواع داروهای هوشبر فرار، نقش دارد. به عنوان مثال حذف هالوتان طی دوران بهبودی بسیار سریع‌تر از انفلوران اتفاق می‌افتد که برپایه صلاحیت بافتی آن قابل پیش‌بینی نمی‌باشد. هر چند طی یک فرآیند بیهوشی معمول، بیش از ۴۰ درصد هالوتان متابولیزه می‌شود ولی این میزان در مورد انفلوران، طی یک فرآیند مشابه (با بازده زمانی مشابه) کمتر از ۱۰ درصد می‌باشد.

طبقه‌بندی داروهای هوشبر استنشاقی براساس متابولیسم کبدی بدین صورت می‌باشد: اکسید نیترو <دس‌فلوران <ایزوفلوران <سووفلوران <انفلوران <هالوتان (جدول ۱–۲۵). اکسید نیترو در بافت‌های انسانی، متابولیزه نمی‌شود. هر چند بعضی از باکتری‌های موجود در دستگاه گوارش احتمالاً در تجزیه مولکول‌های اکسید نیترو، نقش دارند.

## فارماکودینامیک

### اثرات هوشبرهای استنشاقی بر سیستم اندام‌ها

**A. اثرات مغزی**

قدرت هوشبرها که با حداقل غلظت مهاری (MAC) تعریف می‌شود، مستلزم پیشگیری از پاسخ به برش جراحی می‌باشد (کادر داروهای بیهوشی چه چیزی را بیان می‌کنند و در کجاها تأثیر می‌گذارند را ببینید).

هوشبرهای استنشاقی (مشابه هوشبرهای وریدی که در ادامه بحث می‌شود) فعالیت متابولیک مغزی را کاهش می‌دهد. کاهش سرعت متابولیکی مغزی (CMR) به طور کلی سبب کاهش جریان خون در مغز می‌شود. اما هوشبرهای استنشاقی همچنین سبب اتساع عروقی نیز می‌شوند که می‌تواند سبب افزایش جریان خون شود. اثر خالص بر جریان خون مغزی را افزایش، کاهش و یا عدم تغییر) وابسته به غلظت داروی بی‌هوشی است. در MAC معادل ۰/۵ کاهش در CMR بیشتر از اتساع عروقی ناشی از دارو بوده، بنابراین جریان خون کاهش می‌یابد. در مقابل در MAC معادل ۱/۵ انبساط عروقی ناشی از

## داروهای هوشبر چه چیزی را بیان می‌کنند و در کجا تأثیر می‌گذارند؟

اثر هوشبرها سه جز اصلی بی‌تحرکی، فراموشی و بی‌هوشی دارند.

**بی‌تحرکی**

بی‌تحرکی آسان‌ترین عملکرد بیهوشی است که قابل اندازه‌گیری می‌باشد. Edmond Eger و همکارانش مفهوم حداقل غلظت مهاری (MAC) را جهت اندازه‌گیری کمی قدرت یک هوشبر استنشاقی معرفی کردند. این مفهوم اینگونه عنوان شد که MAC 1/0 در واقع میزان فشار سهمی یک هوشبر استنشاقی در آلوئول ریه‌هاست که در آن ۵۰٪ جمعیت بیماران در برش پوست ناشی از جراحی بی‌تحرک باقی بمانند. بی‌تحرکی ناشی از بیهوشی اصولاً توسط مهار نورونی در طناب نخاعی میانجی‌گری می‌شود.

**فراموشی**

از بین رفتن حافظه از چندین قسمت CNS شامل هیپوکمپ، آمیگدال، پره‌فرونتال کورتکس و منطقه قشر حسی و حرکتی منشأ می‌گیرد. محققانی که در مورد حافظه تحقیق می‌کنند دو نوع از حافظه را از هم دیگر متمایز می‌سازند (۱) حافظه ساده که برای مثال آگاهی خاص یا هوشیاری تحت شرایط بی‌هوشی (۲) حافظه مطلق، فراگیری اطلاعات در شرایط بی‌هوشی کامل. مطالعات این دانشمندان نشان داد که در مقادیر کم MAC (MAC ۰/۴-۰/۲) به طور قابل اعتمادی از تشکیل هر دو نوع حافظه پیشگیری می‌شود. پیشگیری از حافظه آشکار (آگاهی) موجب شده است تا مانیتورینگ اندکس دو طیفی، الکتروانسفالوگرام، توسعه یابد. همچنین مانیتور کردن آنتروپی شنوایی که پتانسیل عمل‌های برجسته خود را نشان می‌دهد، همه برای این است که عدم بیهوش شدن بیمار شناسایی گردد.

**هوشیاری**

توانایی داروی هوشبر در کاهش هوشیاری مستلزم اثر بر بخش‌های خاص آناتومیکی مسئول هوشیاری در انسان می‌باشد. متخصصان علوم اعصاب که در زمینه هوشیاری مطالعه می‌کنند سه ناحیه را در مغز شناسایی کردند که مسئول آگاهی فرد می‌باشد. که شامل قشر مغز، تالاموس و سیستم فعال‌کننده مشبک می‌باشد به نظر می‌رسد این نواحی در یک سیستم قشری از طریق راه‌های شناخته شده، شرایطی ایجاد می‌کنند که در آن انسان بیدار، هوشیار و با ادراک باشد.

دانسته‌های ما شبکهٔ زیر را تأیید می‌کند: تحریک حسی که از میان تشکیلات شبکه‌ای ساقهٔ مغز به حلقهٔ سیگنالینگ فوق چادرینه‌ای هدایت می‌شود، تالاموس را به نواحی مختلف کورتکس متصل می‌کند که پایهٔ هوشیاری ما را تشکیل می‌دهند. این راه‌ها که در ایجاد هوشیاری برای ما مؤثرند، به وسیله بیهوش‌کننده‌ها تخریب می‌شوند.

داروی هوشبر بیشتر از کاهش در CMR بوده و لذا جریان خون مغزی افزایش می‌یابد. در این میان در MAC معادل ۱ این اثرات تعدیل شده و جریان خون مغزی بدون تغییر باقی می‌ماند. یک افزایش در جریان خون مغزی در بیماران که فشار داخل مغزی افزایش یافته دارند (به دلیل تومورهای مغزی، خونریزی داخل مغزی و یا ضربه مغزی) از لحاظ بالینی نامطلوب می‌باشد. بنابراین تجویز غلظت زیادی از هوشبرهای فرار در بیمارانی که فشار مغزی افزایش یافته دارند نیز مطلوب نمی‌باشد. افزایش تهویه می‌تواند جهت کاهش این پاسخ به کار رود کاهش $PaCO_2$ (فشار سهمی دی‌اکسید کربن در جریان خون سرخرگی) از طریق افزایش تهویه سبب انقباض عروقی مغزی می‌شود. در صورتی که بیمار پیش از آغاز تجویز داروی فرار دچار افزایش تهویه شود، میزان افزایش در فشار داخل مغزی کاهش می‌یابد.

نیتروس اکسید می‌تواند سبب افزایش جریان خون مغزی و سبب افزایش فشار داخل مغز شود. این اثر احتمالاً با فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک (که قبلاً اشاره شد) به وجود می‌آید. بنابراین نیتروس اکسید می‌تواند با سایر داروها (هوشبرهای وریدی) و یا تکنیک (هایپرونتیلاسیون = افزایش تهویه) ترکیب شده و جریان خون مغزی را در بیمارانی که فشار داخل مغزی افزایش یافته‌ای دارند کاهش دهد.

داروهای هوشبر استنشاقی قوی الگوی پایه‌ای از تغییر فعالیت الکتریکی ثبت شده توسط الکتروانسفالوگرافی استاندارد (EEG) ایجاد می‌کنند. ایزوفلوران، دسفلوران، سووفلوران هالوتان و انفلوران در دوزهای پائین سبب فعالیت اولیه در EEG شده تا دوزهای MAC ۱/۵ ـ ۱/۰ فعالیت الکتریکی را کاهش می‌دهند. در غلظت‌های بالاتر سرکوب EEG تا رسیدن به نقطه سکوت الکتریکی با ایزوفلوران و در MAC ۲/۵-۲ دیده می‌شود. الگوی جدا شده مشابه صرع نیز ممکن است با MAC ۱ تا ۲ به

ویژه در مورد سووفلوران و انفلوران دیده می‌شود. نیتروس اکسید به تنهایی باعث نوسان‌های الکتریکی سریع می‌شود که از کورتکس فرونتال در دوزهایی که با بی‌دردی و کاهش هوشیاری همراه است، ناشی می‌شود.

به طور سنتی اثرات هوشبرها در مغز چهار مرحله یا سطح از افزایش عمق سرکوب CNS را سبب می‌شود (علائم گوئدل که از مشاهده اثرات دی‌اتیل اتر استنشاقی به دست آمده است): **مرحله I ـ ضددردی:** بیمار ابتدا ضددردی را بدون فراموشی تجربه می‌کند پس از مرحله I هم ضددردی و هم بی‌هوشی ایجاد می‌شود. **مرحله II ـ تحریک‌پذیری:** در طول این مرحله بیمار علائمی از دلیریوم را که ممکن است با صدا و یا کاملاً خاموش باشد نشان می‌دهد. تنفس سریع بوده ضربان قلب و فشارخون افزایش یافته است. طول و شدت این مرحله سبک از بیهوشی با افزایش غلظت داروی هوشبری کوتاه‌تر می‌شود. **مرحله III ـ بی‌هوشی جراحی:** این مرحله با کاهش تنفس و ضربان قلب تا حذف کامل تنفس خود به خودی (آپنه) همراه است. بر مبنای تغییر در حرکات چشم، رفلکس‌های بینائی و اندازه مردمک که عمق بیهوشی را نشان می‌دهند مرحله III خود به چهار بخش تقسیم می‌شود. **مرحله IV ـ سرکوب بصل‌النخاع:** این مرحله عمیق از بیهوشی بیانگر سرکوب شدید CNS می‌باشد و شامل سرکوب وازوموتور در بصل‌النخاع و مرکز تنفس در ساقه مغز می‌باشد. بدون حمایت از سیستم تنفسی و گردش خون به سرعت مرگ رخ خواهد داد.

### B. اثرات بر روی دستگاه قلبی ـ عروقی

هالوتان، دس‌فلوران، انفلوران، ایزوفلوران و سووفلوران همگی انقباض طبیعی قلب را سرکوب می‌کنند (هالوتان و انفلوران بسیار بیشتر از ایزوفلوران، دسفلوران و سووفلوران). این داروها همچنین متوسط فشار شریانی را کاهش می‌دهند که این میزان با غلظت آلوئولی این داروها، متناسب می‌باشد. به نظر می‌رسد کاهش فشار شریانی در مورد هالوتان و انفلوران ناشی از سرکوب میوکاردی کاهش برون‌ده قلبی باشد، در مقاومت عروق سیستمیک، تغییرات بسیار اندکی روی می‌دهد. در مقابل، ایزوفلوران، دس‌فلوران و سووفلوران، بیشتر سبب اتساع عروق شده و اثر کمی بر روی برون‌ده قلبی دارند. این تفاوت در مصرف دارو در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی بسیار با اهمیت است. با توجه به اینکه ایزوفلوران، دسفلوران و سووفلوران برون‌ده قلبی را بهتر حفظ می‌کنند و اینکه پیش بار (پر شدن بطنی) و پس بار (مقاومت عروق محیطی) را کاهش می‌دهند، لذا این داروها بهترین انتخاب در بیماران مبتلا به نارسایی عملکرد میوکارد می‌باشند.

نیتروس اکسید عملکرد میوکارد را به صورت وابسته به غلظت سرکوب می‌کند. این سرکوب ممکن است با فعال شدن همزمان سیستم عصبی سمپاتیک جبران شده و در نتیجه برون‌ده قلبی در حد مطلوب باقی بماند. بنابراین تجویز نیتروس اکسید به همراه هوشبرهای فرار بسیار قدرتمند می‌تواند اثرات سرکوب دستگاه گردش خون ناشی از داروهای هوشبر و فعال شدن سیستم عصبی سمپاتیک را کاهش دهد.

با توجه به اینکه تمام هوشبرهای استنشاقی سبب کاهش وابسته به دوز فشارخون سرخرگی می‌شوند لذا فعال شدن رفلکس‌های سیستم عصبی اتونوم ممکن است سبب افزایش ضربان قلب شود. هالوتان، انفلوران و سوفلوران اثرات کمی بر ضربان قلب دارند که احتمالاً به دلیل کاهش ورودی بارورسپتور به سیستم عصبی خودکار می‌باشد. دس‌فلوران و ایزوفلوران، سرعت ضربان قلب را به شدت می‌افزایند، زیرا خیلی کمتر سبب سرکوب رفلکس بارورسپتوری می‌شوند. غلظت‌های بالای استنشاقی دس‌فلوران، با ایجاد دوره‌ای از فعالیت گذرای سمپاتیک، باعث افزایش میزان کاته‌کولامین و افزایش قابل ملاحظه ضربان قلب و فشارخون در طول تجویز غلظت‌های زیاد و یا هنگامی که غلظت دسفلوران به سرعت تغییر می‌کند، می‌گردد.

هوشبرهای استنشاقی سبب کاهش مصرف اکسیژن توسط میوکارد می‌شود که سبب سرکوب انقباض طبیعی قلبی و فشار خون شریانی می‌شوند. علاوه بر این، هوشبرهای استنشاقی سبب انبساط عروق کرونر می‌شوند و بنابراین اثر نهایی کاهش نیاز به اکسیژن و افزایش جریان خون کرونری (عرضه اکسیژن) بهبود در اکسیژن رسانی به میوکارد می‌باشد. به هر حال سایر فاکتورها نظیر تحریک جراحی، وضعیت مایعات داخل رگی، سطح اکسیژن خون و قطع مصرف داروهای مسدودکننده پیش از بیهوشی ممکن است سبب سوق دادن این تعادل عرضه ـ تقاضای اکسیژن به سمت ایسکمی میوکارد شود.

هالوتان و به درجات کمتر سایر داروهای فرار، میوکارد رانسبت به کاته‌کولامین‌های موجود در گردش خون، حساس می‌نمایند. ممکن است در بیماران قلبی که داروهای سمپاتومیمتیک مصرف می‌نمایند و یا از سطوح بالای کاته‌کولامین‌های درون‌زاد در گردش خون برخوردار هستند (به طور مثال در افراد مضطرب، مبتلا به فئوکروموسیتوما، بیهوشی یا بی‌دردی ناکافی طی عمل و یا افرادی که داروهای بی‌حسی

موضعی دارای اپی‌نفرین دریافت نموده‌اند) باعث بروز آریتمی‌های بطنی گردند. به نظر می‌رسد هوشبرهای استنشاقی ایزوفلوران، سووفلوران و دس‌فلوران کمتر باشد.

**C. اثرات تنفسی**

تمامی هوشبرهای استنشاقی درجات متفاوتی از خواص متسع کنندگی برونش را دارا می‌باشند که یک اثر ارزشمند در بیماران مبتلا به ویز فعال و آسم پایدار می‌باشد. اما تحریک مجاری هوازی که سبب سرفه یا تنگی نفس می‌شود نیز توسط برخی از این داروها ایجاد می‌شود. خاصیت تندی ایزوفلوران و دسفلوران سبب شده تا از این عوامل در القاء بیهوشی بیماران مبتلا به برونکواسپاسم کمتر استفاده شود. این نوع واکنش‌های زنندگی به ندرت با هالوتان و سووفلوران که خاصیت تندی کمتری دارند ایجاد می‌شود. بنابراین اتساع برونشی ناشی از هالوتان و سووفلوران سبب شده تا این عوامل به عنوان داروی انتخابی در بیماران مبتلا به مشکلات راه‌های هوایی باشند. نیتروس اکسید نیز یک داروی غیرزننده بوده و می‌تواند سبب القاء بیهوشی در بیماران مبتلا به برونکواسپاسم شود.

کنترل تنفس به طور بارزی تحت تأثیر بیهوش کننده‌های استنشاقی قرار می‌گیرد. همه داروهای هوشبر استنشاقی رایج به جز اکسید نیترو، به شیوه‌ای وابسته به دوز باعث کاهش حجم جاری تنفسی و افزایش تعداد تنفس (الگوی تنفس سریع و سطحی) می‌گردند. اما افزایش تعداد تنفس در داروهای مختلف متفاوت بوده، برای جبران کاهش حجم جاری، تهویه دقیقه‌ای کاهش می‌یابد. علاوه بر این تمام داروهای بیهوشی تضعیف‌کننده دستگاه تنفسی می‌باشند که این مساله باعث کاهش پاسخ به سطوح افزایش یافته دی‌اکسیدکربن می‌گردد. میزان سرکوب تهویه‌ای در انواع مختلف داروهای هوشبر فرار متفاوت می‌باشد به طوری که ایزوفلوران و ان‌فلوران، دارای بیشترین اثرات سرکوب تنفسی می‌باشند. با این مکانیسم کاهش تهویه همه انواع رایج داروهای هوشبر فرار موجب افزایش سطح $PaCO_2$ حین استراحت می‌شوند.

داروهای هوشبر استنشاقی همچنین آستانه ایجاد آپنه را نیز افزایش می‌دهند (سطحی از $PaCO_2$ که در سطوح کمتر از آن به علت فقدان تحریک تنفسی آپنه رخ می‌دهد) و در عمل پاسخ تهویه‌ای به هیپوکسی، را نیز کاهش می‌دهند. همچنین سرکوب تنفسی ناشی از داروهای بی‌هوشی را می‌توان با تهویه مکانیکی کنترل کرد. از سوی دیگر تحریکات حین جراحی خود تا حدی با اثرات تضعیف‌کنندگی تنفسی داروهای بی‌هوشی استنشاقی، مقابله می‌نمایند. به هر حال غلظت‌های کم و زیر حد بیهوشی‌دهنده دارو در مراحل اولیه بهبودی می‌تواند سبب ادامه پیدا کردن سرکوب شده و افزایش جبرانی در تهویه طبیعی ناشی از هیپوکسی را کاهش دهد.

داروهای هوشبر استنشاقی، همچنین عملکرد موکوسیلیاری را در مجاری هوایی تضعیف می‌نمایند. به همین علت، بیهوشی‌های طولانی مدت ممکن است باعث تجمع موکوس و به دنبال آن آتلکتازی و مشکلات تنفسی پس از عمل جراحی نظیر هیپوکسمی و عفونت‌های تنفسی شوند.

**D. اثرات کلیوی**

هوشبرهای استنشاقی میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR) و جریان ادرار را کاهش می‌دهند. توسط بعضی از داروها جریان خون کلیوی ممکن است کاهش یابد. اما نسبت فیلتراسیون افزایش می‌یابد. کنترل خودتنظیمی تون آرتریول آوران به جبران و محدود کردن کاهش GFR کمک می‌کند. این اثرات هوشبرها در مقایسه با استرس جراحی بسیار اندک بوده و معمولاً پس از قطع بیهوش کننده‌ها خود به خود بهبود می‌یابد.

**E. اثرات کبدی**

داروهای هوشبر استنشاقی باعث کاهش وابسته به دوز در جریان خون ورید پورت شده که با کاهش برون‌ده قلبی ناشی از این عوامل همراه می‌باشد. اما جریان خون تام کبد ممکن است با استفاده از شریان کبدی، جریان خون کبدی را افزایش داده و یا در همان حال باقی بگذارد. اگر چه تغییر در آزمون‌های کارکرد کبدی به دنبال مواجهه با این عوامل رخ می‌دهد، اما افزایش پایدار در آنزیم‌های کبدی به جز در مواردی که مواجهه مکرر با هالوتان داشته باشیم، نادر می‌باشد (سمیت بیهوش کننده‌های استنشاقی را ببینید).

**F. اثرات بر عضلات صاف رحمی**

به نظر می‌رسد، اکسید نیترو، اثرات کمی بر عضلات رحمی داشته باشد. هر چند داروهای هوشبر هالوژنه، از شل‌کننده عضلانی پرقدرت و وابسته به دوز می‌باشند. این اثر فارماکولوژیک، طی اعمال جراحی که نیازمند شل‌شدن عمیق عضلات رحمی می‌باشد (مانند دستکاری‌های جنینی داخل رحمی و یا خارج‌کردن بقایای جامانده جفت طی زایمان)، بسیار مفید می‌باشد، گرچه می‌تواند منجر به خونریزی رحمی شود.

## سمیت داروهای بیهوش کننده استنشاقی

**A. سمیت حاد**

۱. سمیت کلیوی ــ متابولیسم ان‌فلوران و سوفلوران منجر به تشکیل ترکیباتی می‌شود که قابلیت سمیت کلیوی دارند. اگر چه که متابولیسم آنها سبب تشکیل یون‌های فلورید می‌شود آسیب کلیوی بارز تنها با مصرف طولانی مدت انفلوران گزارش شده است. عدم حلالیت و حذف سریع سووفلوران ممکن است از بروز سمیت پیشگیری کند. بنابراین این دارو ممکن است با دی‌اکسید کربن موجود در دستگاه‌های بی‌هوش کننده تجزیه شده و ترکیب وینیل اتر نفروتوکسیک را که در واقع "ترکیب A" نامیده می‌شود، را تشکیل می‌دهد. این ترکیب در غلظت‌های زیاد سبب نکروز توبول پروگزیمال در موش صحرائی می‌شود. هیچ‌گونه گزارشی مبنی بر آسیب کلیوی در افراد دریافت کننده سووفلوران گزارش نشده است. علاوه بر این مواجهه با سووفلوران هیچ تغییری در شاخص‌های استاندارد کارکرد کلیه به وجود نمی‌آورد.

۲. هماتوتوکسیتی ــ مواجهه طولانی مدت با نیتروس اکسید فعالیت متیونین سنتاز را کاهش داده که از لحاظ نظری سبب آنمی مگالوبلاستیک می‌شود. تغییرات مگالوبلاستیک مغز استخوان ۱۲ ساعت پس از مواجهه در ۵۰٪ افرادی که تحت تأثیر نیتروس اکسید قرار داشتند، گزارش شده است. مواجهه طولانی مدت پرسنل با نیتروس اکسید در مطب‌های دندانپزشکی که فاقد تهویه مناسب می‌باشد سبب خطرات شغلی فراوانی برای این افراد شده است. تمام هوشبرهای استنشاقی به دلیل واکنش آن‌ها باز قوی دی اکسید کربن موجود در جاذب‌ها سبب تولید مونواکسید کربن (CO) می‌شوند. CO با تمایل زیادی به هموگلوبین متصل شده که آزادسازی اکسیژن به بافت‌ها را مهار می‌کند. دسفلوران بیشترین میزان CO را تولید می‌کند. تولید CO را می‌توان با به کارگیری جاذب‌های دی اکسید کربن تازه و جلوگیری از خشک شدن این جاذب‌ها متوقف کرد.

۳. هیپرترمی بدخیم ــ هیپرترمی بدخیم، یک اختلال ژنتیکی موروثی عضلانی ـ استخوانی است که در افرادی که تحت بیهوشی عمومی با عوامل هوشبر فرار و شل‌کننده‌های عضلانی (مانند سوکسینیل کولین ممکن است هایپرترمی بدخیم را تحریک کند) قرار می‌گیرند، روی می‌دهد (فصل ۱۶ جدول ۴-۱۶ را ببینید). سندرم هیپرترمی بدخیم، به صورت یک تاکی‌کاردی ناگهانی و هایپرکاپنی، هایپرکالمی و اسیدوز متابولیک و به دنبال مواجهه با یک یا چند مورد از عوامل مستعدکننده روی می‌دهد. هیپرترمی بدخیم عارضه‌ای نادر است ولی از جمله علل مهم مرگ و میر و ناخوشی‌های به دنبال بیهوشی به شمار می‌رود. اختلال بیوشیمیایی خاص آن به صورت افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی آزاد در سلول‌های عضلات اسکلتی، نمود می‌یابد. درمان شامل تجویز دانترولن (جهت کاهش رهاسازی کلسیم از شبکه رتیکولوپلاسمی) می‌باشد و بیمار باید تحت ارزیابی‌های مداوم از نظر دمای بدن و توازن اسید ـ باز و الکترولیت‌ها، قرار داشته باشد (فصل ۲۷ را ببینید).

مستعدبودن به هیپرترمی بدخیم، توسط عوامل ژنتیکی هتروژن و پاره‌ای میوپاتی‌های مستعدکننده بالینی، تعیین می‌گردد. همچنین ارتباطاتی بین سندرم فوق و موتاسیون‌هایی در محل ژن‌های مسؤول گیرنده ریانودین[1] (RyRI) عضلات اسکلتی (کانال رهاکننده کلسیم در شبکه سارکوپلاسمی)، یافت شده است. می‌توان به آلل‌های جهش یافته ژن کدکننده زیر واحد $\alpha_1$ کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع L عضلات اسکلتی اشاره نمود. هر چند تاکنون تنها در کمتر از ۵۰ درصد افراد مستعد به هیپرترمی بدخیم، توالی‌های ژنتیکی فوق، کشف گردیده است. به علت هتروژنیسیتی ژنتیکی زیاد، استفاده از روش‌های ژنتیکی جهت تعیین هیپرترمی بدخیم، ناکام باقی‌مانده است. در حال حاضر مطمئن‌ترین روش جهت تعیین مستعدبودن فرد نسبت به هیپرترمی بدخیم، به کارگیری آزمون انقباض کافئین ـ هالوتان می‌باشد که با استفاده از بیوپسی از بافت عضلات و در محیط آزمایشگاه، امکان‌پذیر می‌گردد.

۴. سمیت کبدی (هپاتیت ناشی از هالوتان) ــ اختلالات کبدی بیشتر به دنبال جراحی و بیهوشی عمومی احتمالاً به علت شوک هیپوولمیک، عفونت ناشی از انتقال خون یا سایر استرس‌های مرتبط با جراحی می‌باشد تا اینکه ناشی از سمیت بیهوش کننده‌های استنشاقی باشد. به هر حال تعداد کمی از افرادی که با هالوتان بیهوش شده‌اند دچار نارسائی کبدی می‌شوند. بروز سمیت کبدی به دنبال مواجهه با هالوتان در محدوده‌ای ۳۵۰۰۰-۲۰۰۰۰ تخمین زده می‌شود. مکانیسم هپاتوتوکسیتی هالوتان همچنان نامشخص بوده اما مطالعه در حیوانات بیانگر تشکیل متابولیت‌های فعالی می‌باشد که هم به طور مستقیم و آسیب به سلول‌های کبدی (برای مثال رادیکال‌های آزاد) و یا آغاز پاسخ‌های وابسته به ایمنی می‌باشد. موارد هپاتیت ناشی از مواجهه با سایر داروها نظیر انفلوران، ایزوفلوران و دسفلوران به ندرت گزارش شده است.

---

1- Ryanodine

**B. سمیت مزمن**

۱. موتاژنیسته، تراتوژنیسته و اثرات بر اندام تناسلی ــ در شرایط طبیعی، بیهوش کننده‌های استنشاقی (شامل نیتروس اکسید) نه خاصیت موتاژن و نه خاصیت کارسینوژن دارند. نیتروس اکسید در شرایطی که به مدت طولانی مصرف شود می‌تواند در حیوانات سبب تراتوژنیسته شود. هالوتان، انفلوران ایزوفلوران، دسفلوران و سووفلوران می‌تواند در جوندگان سبب تراتوژنیسته شود که این ویژگی بیشتر ناشی از تغییرات فیزیولوژیک ناشی از بیهوشی تا اینکه مستقیماً خوددار و اثرات تراتوژنیک داشته باشد.

یکی از مهم‌ترین یافته‌ها در این زمینه این است که در خانم‌هایی که پرسنل بخش جراحی بوده به طور معنی‌داری میزان بروز سقط جنین بیشتر بوده است. اما به هر حال چندین مسئله در تفسیر این مطالعات وجود دارد. همراه بودن مشکلات مربوط به خانم‌ها با جراحی و بیهوشی در بیماران آبستن فیزیکی از مسائلی است که بایستی مورد توجه قرار گیرد. در ایالات متحده آمریکا حداقل ۵۰۰۰۰ خانم باردار هر ساله تحت جراحی و بیهوشی‌های غیرمرتبط با حاملگی خود قرار می‌گیرند. خطر بروز سقط معمولاً به دنبال این جراحی‌ها بیشتر است و هنوز مشخص نیست که کدام‌یک از عوامل نظیر بیماری زمینه‌ای، جراحی، بیهوشی یا ترکیب این عوامل در بروز خطر این سقط مؤثر می‌باشد یا خیر.

۲. سرطان‌زایی ــ مطالعات اپیدمیولوژیک انجام شده، مؤید افزایش خطر بروز کانسر میان پرسنل اتاق عمل و افرادی بوده است که در معرض غلظت‌های بسیار کم داروهای بیهوشی قرار داشته‌اند. هر چند هیچ مطالعه‌ای رابطه علت و معلولی میان داروهای هوشبر و بروز کانسرها را تأیید نکرده است. طی یک بررسی اپیدمیولوژیک دقیق، تأثیر بسیاری از فاکتورهای سؤال‌برانگیز دیگر نیز در این بین مطرح شده است. در حال حاضر بسیاری از اتاق‌های عمل، یک سیستم پاکسازی[1] جهت خارج نمودن مقادیر اندک داروهای بیهوشی نشت شده از دستگاه‌های بیهوشی، تعبیه شده است.

## ■ داروهای بیهوش‌کننده داخل وریدی

داروهای بیهوش‌کننده وریدی غیراپیوئیدی از نظر بالینی نقش مهمی در بیهوشی‌های مدرن ایفا می‌کنند. این داروها به طور گسترده جهت تسهیل القاء سریع بیهوشی مورد استفاده قرار گرفته و در بسیاری از انواع بیهوشی‌ها به جز بیهوشی و جراحی کودکان جایگزین داروهای بیهوشی استنشاقی در القاء بیهوشی شده‌اند. داروهای داخل وریدی معمولاً جهت ایجاد آرامبخشی در طول مرحله آرامبخشی و بیهوشی تحت نظارت و همچنین در بیماران بستری شده در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) استفاده می‌شود. با معرفی پروپوفول داروهای هوشبر وریدی همچنین جهت نگهداری بیهوشی نیز مطرح شدند. اما داروهای رایج هوشبر وریدی مشابه داروهای استنشاقی، داروهای ایده‌آلی در مصرف انفرادی از جهت فراهم نمودن تمام پنج اثر مطلوب (بیهوشی، فراموشی، ضددردی، مهار رفلکس‌های خودکار و انبساط عضلات اسکلتی) نمی‌باشند. بنابراین معمولاً **بیهوشی متعادل**[2] با چندین دارو (داروهای بیهوش‌کننده استنشاقی، آرامبخش ـ خواب‌آور، اپیوئیدها، داروهای مسدودکننده عصب ـ عضله) و به منظور کاهش اثرات جانبی ناخواسته صورت می‌پذیرد.

داروهای هوشبر وریدی که جهت القاء بیهوشی عمومی استفاده می‌شود لیپوفیل بوده و به طور ترجیحی به بافت‌هایی که خاصیت لیپوفیلی بیشتری دارند (مغز، طناب نخاعی) نفوذ می‌کنند. همین ویژگی نیز سبب شروع اثر سریع این داروها شده است. صرف نظر از متابولیسم سریع و گسترده این داروها، پایان اثر یک بلوس منفرد با توزیع مجدد دارو به بافت‌های که خونرسانی کم‌تری دارند و در غیرحال غیرفعال می‌باشند، نظیر عضلات اسکلتی و چربی، صورت می‌پذیرد. بنابراین تمام داروهایی که جهت القاء بیهوشی مصرف می‌شوند. علیرغم تفاوت‌های معنی‌داری که در متابولیسم آنها دیده می‌شود وقتی به صورت بلوس منفرد مصرف می‌شوند، طول دوره اثر یکسانی دارند. شکل ۶–۲۵ ساختمان شیمیایی هوشبرهای استنشاقی رایج را نشان می‌دهد. جدول ۲–۲۵ خواص فارماکوکینتیک این داروها را نشان می‌دهد.

## پروپوفول

در بسیاری از کشورها، پروپوفول[3] رایج‌ترین داروی تجویز شده جهت القاء بیهوشی بوده و بدین منظور به طور گسترده‌ای جایگزین باربیتورات‌ها شده است. با توجه به اینکه پروفایل فارماکوکینتیک آن امکان انفوزیون مداوم آنها را فراهم می‌کند لذا این دارو همچنین جهت نگهداری بیهوشی، استفاده شده و یکی

1- Scavenging
2- Balanced anesthesia
3- Propofol

**شکل ۶-۲۵.** ساختمان شیمیایی برخی از هوشبرهای وریدی.

از گزینه‌های رایج جهت ایجاد آرامبخشی در شرایط آرامبخشی و بیهوشی تحت نظارت استفاده می‌شود. پروپوفول به طور فزاینده‌ای همچون آرامبخش‌های بیهوش کننده و هوشبرهای عمومی کوتاه‌اثر جهت آرامبخشی در ICU و مکان‌های خارج از اتاق جراحی (بخش رادیولوژی، بخش اورژانس کادر آرامبخشی و بیهوشی تحت نظارت را ببینید) استفاده می‌شود.

پروپوفول (۲ و ۶- دی ایزوپروپیل فنول) یک فنول آلکیله با خواص خواب‌آوری است که از لحاظ شیمیایی از سایر گروه‌های هوشبرهای استنشاقی متمایز می‌باشد (شکل ۶-۲۵). به دلیل حلالیت ضعیف آن در آب، به صورت امولیسیون حاوی ۱۰ درصد روغن دانه سویا، ۲/۲۵ درصد گلیسرول و ۱/۲ درصد لیستین (مهم‌ترین ترکیب موجود در بخش فسفاتید زرده تخم مرغ) فرموله شده است. بنابراین، افراد مستعد ممکن است واکنش‌های آلرژیک نشان دهند. محلول به رنگ سفید شیری و تا حدود کمی چسبناک و با pH حدوداً ۷ و غلظت پروپوفول ۱ درصد (۱۰ mg/mL) موجود می‌باشد. در برخی از کشورها فرمولاسیون ۲ درصد نیز موجود است. اگر چه متوقف‌کننده‌های رشد باکتری به ترکیبات مذکور افزوده می‌شود، اما محلول را بایستی در سریع‌ترین زمان ممکن مصرف نمود (نبایستی بیش از ۸ ساعت از زمان باز کردن ویال گذشته باشد) و رعایت تکنیک‌های استریل الزامی است. افزودن متابی‌سولفیت[1] در یکی از فرمولاسیون نگرانی‌ها را در مورد مصرف این نوع فرمولاسیون در افراد مبتلا به بیماری‌های راه‌های هوایی (برای مثال آسم) و یا آلرژی نسبت به سولفیت افزایش داده است.

مکانیسم اثر فرضی پروپوفول از طریق تقویت جریان کلر ناشی از کمپلکس گیرنده $GABA_A$ است.

## فارماکوکینتیک

پروپوفول به سرعت در کبد متابولیزه شده و بنابراین متابولیت‌های محلول در آب آن که به نظر غیرفعال نیز نباشند از طریق کلیه دفع می‌شوند. کلیرانس پلاسمایی بسیار زیاد بوده و

1- Metabisulfit

جدول ۲-۲۵ خصوصیات فارماکوکینتیک هوشبرهای وریدی

| دارو | دوز القا (mg/kg IV) | مدت اثر (min) | Vdss (L/kg) | توزیع t1/2 (min) | اتصال پروتئین(٪) | CL (ml/kg/min) | حذف t1/2 (h) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| دکس مدتومیدین | NA | NA | ۲-۳ | ۶ | ۹۴ | ۱۰-۳۰ | ۲-۳ |
| دیازپام | ۰/۳-۰/۶ | ۱۵-۳۰ | ۰/۷-۱/۷ | | ۹۸ | ۰/۲-۰/۵ | ۲۰-۵۰ |
| اتومیدات | ۰/۲-۰/۳ | ۳-۸ | ۲/۵-۴/۵ | ۲-۴ | ۷۷ | ۱۸-۲۵ | ۲/۹-۵/۳ |
| کتامین | ۱-۲ | ۵-۱۰ | ۳/۱ | ۱۱-۱۶ | ۱۲ | ۱۲-۱۷ | ۲-۴ |
| لورازپام | ۰/۰۳-۰/۱ | ۶۰-۱۲۰ | ۰/۸-۱/۳ | ۳-۱۰ | ۹۸ | ۰/۸-۱/۸ | ۱۱-۲۲ |
| متوهگزیتال | ۱-۱/۵ | ۴-۷ | ۲/۲ | ۵-۶ | ۷۳ | ۱۱ | ۴ |
| میدازولام | ۰/۱-۰/۳ | ۱۵-۲۰ | ۱/۱-۱/۷ | ۷-۱۵ | ۹۴ | ۶/۴-۱۱ | ۱/۷-۲/۶ |
| پروپوفول | ۱-۲/۵ | ۳-۸ | ۲-۱۰ | ۲-۴ | ۹۷ | ۲۰-۳۰ | ۴-۲۳ |
| تیوپنتال | ۳-۵ | ۵-۱۰ | ۲/۵ | ۲-۴ | ۸۳ | ۳/۴ | ۱۱ |

توجه: طول دوره اثر بیانگر طول اثر پس از تجویز دوز وریدی منفرد جهت القاء بیهوشی است. این اطلاعات برای بیمار بالغ با وزن میانگین مطرح شده است.

Cl= کلیرانس؛ NA= در دسترس نیست؛ $V_{dss}$= حجم توزیع در شرایط پایدار

افزایش جریان خون کبدی نشان دهنده اهمیت متابولیسم خارج کبدی است که به نظر به میزان زیادی در ریه رخ می‌دهد را نشان می‌دهد. ریه‌ها حذف حداکثر ۳۰ درصد دوز یک بلوس از دارو را بر عهده دارند (جدول ۲-۲۵). بازگشت از بیهوشی پروپوفول بسیار کامل بوده و در مقایسه با تیوپنتال "hangover" کمتری دیده می‌شود که احتمالاً ناشی از کلیرانس پلاسمایی بسیار زیاد این دارو می‌باشد. به هر حال همچون سایر هوشبرهای وریدی انتقال پروپوفول از پلاسما (بخش مرکزی) و پایان بخشی اثر این دارو پس از تجویز یک بلوس منفرد احتمالاً ناشی از توزیع مجدد از بافت‌های که جریان خون زیادی دارند (مغز) به بافت‌هایی با جریان کمتر (عضلات اسکلتی) می‌باشد (شکل ۷-۲۵). همچون سایر عوامل هوشبر وریدی، بیدار شدن پس از القاء یک دوز از پروپوفول معمولاً ظرف مدت ۱۰-۸ دقیقه رخ می‌دهد. کینتیک پروپوفول (و سایر هوشبرهای استنشاقی) پس از دوز بلوس منفرد یا انفوزیون مداوم بهترین مثال برای توضیح مدل سه بخشی است. چنین مدل‌هایی بر مبنای پیشرفت سیستم‌های target-controlled انفوزیون به کار گرفته می‌شود.

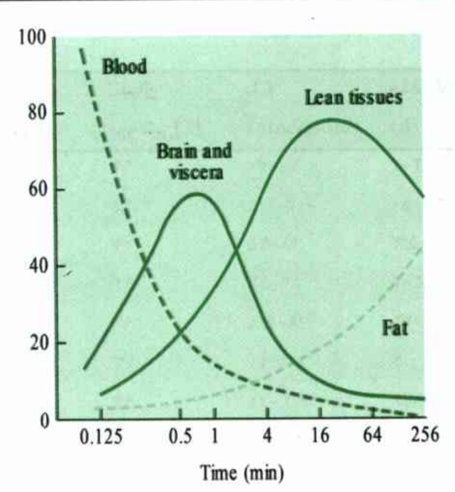
یک فاکتو مهم در مناسب بودن یک دارو به منظور درمان نگهدارنده بیهوشی است. context-sensitive half-time پروپوفل بسیار کوتاه، حتی پس از انفوزیون طولانی مدت، و بنابراین بازگشت از بیهوشی آن نیز نسبتاً سریع است (شکل ۸-۲۵).

## اثر بر سیستم اندام‌ها

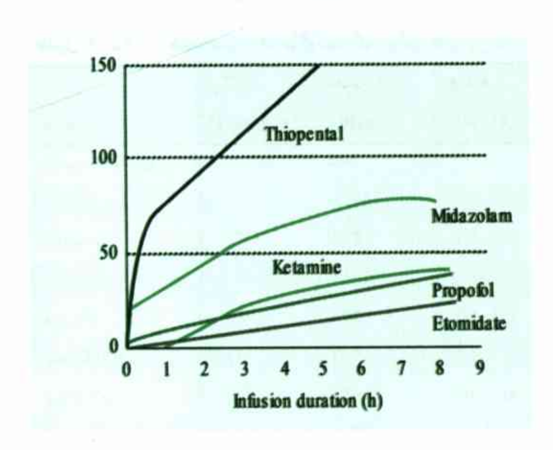
### A. اثر بر CNS

پروپوفول به عنوان داروی خواب‌آور عمل کرده اما خواص ضد دردی ندارد. اگرچه دارو سبب سرکوب عمومی فعالیت‌های CNS می‌شود اما اثرات تحریکی نظیر توئیچ و یا حرکات خود به خودی گاهاً در طول القای بیهوشی مشاهده می‌شود. این اثرات ممکن است موجب بروز تشنج شود. اما بسیاری از مطالعات بیانگر اثرات ضدصرعی پروپوفول بوده و دارو ممکن است بدون هیچ خطری در بیماران مبتلا به اختلالات صرعی مصرف شود. پروپوفول جریان خون مغزی و میزان متابولیک مغزی اکسیژن ($CMRO_2$) را کاهش می‌دهد که نهایتاً سبب کاهش فشار داخل مغزی (ICP) و فشار داخل چشم می‌شود. شدت این تغییرات با تیوپنتال قابل مقایسه می‌باشد. اگرچه پروپوفول می‌تواند سبب کاهش مطلوب در ICP شود ترکیب کاهش جریان خون مغزی و کاهش میانگین فشار شریانی ناشی از اتساع عروق محیطی می‌تواند به‌صورت بحرانی سبب کاهش فشار پرفیوژن مغزی شود.

هنگامی که این دارو در دوزهای زیاد مصرف شود، سرکوب ناگهانی در EEG ایجاد می‌کند که خود یک نقطهٔ انتهایی به حساب می‌آید و وقتی ایجاد می‌شود که به صورت تزریقی در اعمال جراحی مغز مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعه بر روی حیوانات نشان داده است که خواص نوروپروتکتیو پروپوفول در ایسکمی کانونی مشابه تیوپنتال و ایزوفلوران است.




**شکل ۷-۲۵.** توزیع مجدد تیوپنتال پس از تجویز بلوس وریدی، منحنی مشابه توزیع مجدد که برای سایر هوشبرهای استنشاقی نیز پس از تزریق بلوس دیده می‌شود بیانگر این است که علیرغم تفاوت‌های معنی‌دار در متابولیسم، زمان بازگشت از بیهوشی یکسان می‌باشد. توجه: محور زمان خطی نیست.




**شکل ۸-۲۵.** نیمه‌عمر Context-sensitive هوشبرهای وریدی رایج، حتی پس از انفوزیون طولانی مدت نیمه‌عمر پروپوفول نسبتاً کوتاه می‌باشد که همین مقوله سبب شده تا پروپوفول داروی انتخابی بی‌هوش‌کننده استنشاقی باشد. کتامین و اتومیدات ویژگی‌های مشابهی دارند اما به دلیل داشتن سایر اثرات مصرف آن محدود شده است.

### B. اثرات قلبی ـ عروقی

در مقایسه با سایر داروهای القاکننده بیهوشی، پروپوفول سبب کاهش بسیار زیادی در فشارخون شده که این اثر ناشی از اتساع عروق در جریان خون وریدی و شریانی بوده که در نهایت سبب کاهش پیش‌بار و پس‌بار می‌شود. این اثر پروپوفول بر فشارخون سیستمیک با افزایش سن، بیماران مبتلا به کاهش حجم مایع داخل عروقی و با تزریق سریع بیشتر می‌شود. با توجه به اینکه اثرات کاهش فشارخون ناشی از این دارو با مهار پاسخ بارورفلکسی طبیعی تشدید می‌شود. لذا اتساع عروقی، تنها سبب افزایش جزئی در ضربان قلب می‌شود. علیرغم مصرف داروهای آنتی‌کولینرژیک پیش از جراحی، برادیکاردی و آسیستول پس از تجویز پروپوفول مشاهده می‌شود.

### C. اثرات تنفسی

پروپوفول یک سرکوب‌کننده قدرتمند تنفس بوده و پس از القاء یک دوز عموماً سبب آپنه می‌شود. انفوزیون پایدار از طریق کاهش در حجم هوای جاری و تعداد تنفس سبب کاهش میزان تهویه در دقیقه می‌شود. علاوه بر این پاسخ تهویه به هیپوکسی و هایپرکاپنی کاهش می‌یابد. پروپوفول نسبت به تیوپنتال سبب کاهش بسیار زیادتر رفلکس‌های مجاری هوایی فوقانی می‌شود که بکارگیری ابزاری نظیر ماسک را الزامی می‌سازد.

### D. سایر اثرات

اگر چه که برخلاف سایر هوشبرهای فرار، پروپوفول انسداد عصب ـ عضله را تشدید نمی‌کند اما مطالعات نشان داده‌اند که پس از القاء بیهوشی با پروپوفول حتی بدون استفاده از داروهای مسدودکننده عصب ـ عضله شرایط انتوبه بسیار مناسب می‌باشد. وقوع تاکیکاردی غیرمنتظره در طول بیهوشی با پروپوفول ارزیابی آزمایشگاهی وجود اسیدوز متابولیک (سندرم انفوزیون پروپوفول[1]) را الزامی می‌کند. یکی از اثرات جانبی مطلوب و پروپوفول ویژگی ضداستفراغ بودن آن است. درد در محل تزریق از مهم‌ترین عوارض آن بوده و می‌توان آن را با پیش‌درمانی با یک اوپیوئید و با تجویز همزمان با لیدوکائین کاهش داد. رقیق کردن پروپوفول و به کارگیری وریدهای بزرگتر جهت تزریق می‌تواند میزان بروز و شدت درد ناشی از تزریق کاهش دهد.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

رایج‌ترین کاربرد پروپوفول تسهیل القاء بیهوشی عمومی با تزریق بلوس ۲/۵mg/kg-۱ و به‌صورت IV می‌باشد. افزایش سن،

1- Propofol infusion

کاهش توانایی قلبی - عروقی و یا پیش‌درمانی با بنزودیازپین‌ها و اوپیوئیدها دوز موردنیاز برای القاء بیهوشی را کاهش می‌دهد. کودکان به‌دوزهای بیشتری نیاز دارند (۲/۵-۳/۵mg/kg به‌صورت IV). به‌طورکلی تیتراسیون دوز مورد استفاده در القاء بیهوشی به پیشگیری از بروز تغییرات شدید همودینامیک کمک می‌کند. پروپوفول اغلب جهت نگهداری بیهوشی و به‌عنوان بخشی از رژیم بیهوشی متعادل در ترکیب با هوشبرهای فرار (نیتروس اکسید)، داروهای آرامبخش و خواب‌آور و اوپیوئیدها و یا به‌عنوان بخشی از تکنیک بیهوشی وریدی در ترکیب با اوپیوئیدها مصرف می‌شود. غلظت پلاسمایی درمانی جهت نگهداری بیهوشی در ترکیب با نیتروس اکسید یا سایر اوپیوئیدها در محدوده طبیعی بین ۳-۸mcg/mL (به‌طور معمول نیازمند سرعت انفوزیون پایدار بین ۲۰۰mcg/kg/min و ۱۰۰ می‌باشد) می‌باشد.

پروپوفول در صورتی که جهت آرامبخشی، در بیمارانی که به صورت مکانیکی در ICU تهویه می‌شوند، مورد استفاده قرار گیرد، غلظت پلاسمایی مورد نیاز ۱-۲ mcg/mL می‌باشد که با انفوزیون پایدار ۲۵-۷۵ mcg/kg/min به دست می‌آید. با توجه به اثرات سرکوب تنفسی و شاخص درمانی باریک آن، لذا پروپوفول تنها بایستی توسط افرادی که در شرایط کنترل شده از جهت تستی قرار دارند، مورد استفاده قرار گیرد.

دوزهای زیر محدوده مورد نیاز برای القای بیهوشی پروپوفول جهت درمان تهوع و استفراغ ناشی از جراحی مصرف می‌شود (۱۰-۲۰ mg به صورت بلوس وریدی و یا ۱۰mcg/kg/min به صورت انفوزیون مصرف می‌شود).

## فوسپروپوفول

همان‌گونه که پیش از این اشاره شد، درد ناشی از تزریق پروپوفول به صورت شدید دیده می‌شود و امولسیون لیپید معایب زیادی دارد. تحقیقات متمرکز جهت یافتن ترکیبات جایگزین با داروهای مشابهی که برخی از این مشکلات را کمتر بروز می‌دهند، صورت می‌پذیرد. فوسپروپوفول یک پیش‌داروی محلول در آب بوده که به سرعت توسط آلکالین فسفاتاز متابولیزه شده و سبب تولید پروپوفول، فسفات و فرمالدهید می‌شود. فرمالدهید در کبد و اریتروسیت‌ها توسط آلدهید دهیدروژناز متابولیزه می‌شوند. فرآورده‌های موجود فوسپروپوفول به صورت محلول‌های استریل، آبی، بی‌رنگ و شفاف و در قالب ویال‌های با دوزهای منفرد (غلظت ۳۵ mg/mL) و با نام تجاری لوسدرا[1] موجود می‌باشد.

### فارماکوکینتیک و اثر بر سیستم اندام‌ها

با توجه به اینکه ترکیب فعال پروپوفول بوده و فوسپروپوفول به عنوان پیش‌دارویی می‌باشد که با متابولیزه شدن به شکل پروپوفول در می‌آید، لذا فارماکوکینتیک آن بسیار پیچیده‌تر از پروپوفول است. مدل‌های چندبخشی، مدل دو بخشی برای فوسپروپوفول و سه‌بخشی برای پروپوفول، جهت تشریح کینتیک این داروها به کار می‌رود.

پروفایل اثر این دارو مشابه پروپوفول بوده اما شروع اثر و بازگشت از بیهوشی در مقایسه با پروپوفول بسیار طولانی‌تر است زیرا فوسپروپوفول به صورت پیش‌دارویی است که ابتدا بایستی به شکل فعال تبدیل شود. اگر چه بیمارانی که فوسپروپوفول مصرف می‌کنند دردهای ناشی از تزریق، را که در مورد پروپوفول اشاره شد، تجربه نمی‌کنند اما مهم‌ترین عارضه جانبی این دارو پارامتری، به ویژه در ناحیه پرینه، می‌باشد که در ۷۴ درصد بیماران رخ می‌دهد. مکانیسم اثر این عارضه ناشناخته است.

### کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

فوسپروپوفول جهت آرامبخشی در شرایط بیهوشی مصرف می‌شود. مکمل اکسیژن نیز بایستی برای تمام بیماران دریافت کننده این دارو در دسترس قرار گیرد. همچون پروپوفول مشکلات مجاری هوایی مهم‌ترین نگرانی ناشی از مصرف این داروست. بنابراین توصیه می‌شود از این دارو تنها در شرایطی مصرف شود که سیستم تهویه تحت مدیریت کامل باشد. دوزاژ استاندارد توصیه شده یک دوز بلوس اولیه ۶/۵ mg/kg به صورت IV بوده که سپس در صورت نیاز با دوزهای تکمیلی ۱/۶ mg/kg به صورت IV ادامه می‌یابد. در بیمارانی که بیش از ۹۰ kg یا کمتر از ۶۰ kg دارند به ترتیب اعداد ۹۰ و ۶۰ برای تصحیح و محاسبه دوز بایستی اعمال شود. در بیماران مسن‌تر از ۶۵ سال و افرادی که از نظر طبقه‌بندی انجمن متخصصین بی‌هوشی آمریکا در موقعیت ۳ یا ۴ قرار دارند، میزان دوز بایستی ۲۵٪ کاهش یابد.

## باربیتورات‌ها

این بخش بر مصرف تیوپنتال و متوهگزیتال در القاء بیهوشی عمومی متمرکز می‌شود. اما این باربیتورات‌های خواب‌آور به طور گسترده‌ای توسط پروپوفول جایگزین شده‌اند. سایر باربیتورات‌ها همچون فارماکولوژی باربیتورات در فصل ۲۲ بحث شده‌اند.

اثرات بیهوشی باربیتورات‌ها احتمالاً ناشی از افزایش اثرات

1- Lusedra

مهاری و مهار انتقال عصبی تحریکی است (شکل ۱-۲۵). اگر چه اثرات مهاری این داروها احتمالاً ناشی از فعال شدن گیرنده کمپلکس گیرنده $GABA_A$ می‌باشد اما اثر بر مهار انتقال عصبی تحریکی، هنوز به طور کامل شناخته نشده است.

## فارماکوکینتیک

تیوپنتال و متوهگزیتال تحت تأثیر متابولیسم‌های کبدی و نیتراکسیداسیون، N- دآلکیلاسیون، دسولفوراسیون و تخریب حلقه باربیتوریک اسید قرار می‌گیرند. بایستی از مصرف باربیتورات‌ها در بیماران مبتلا به پورفیری متناوب اجتناب شود زیرا این داروها از طریق تحریک سنتز آمینولوولونیک اسید[1] تولید پورفیرین‌ها را افزایش می‌دهند. به علت کلیرانس پلاسمایی بیشتر، متوهگزیتال نیمه‌عمر حذفی کوتاهتری نسبت تیوپنتال دارد (جدول ۲-۲۵)، این امر سبب بازگشت سریع‌تر و کامل‌تر پس از تزریق بلوس می‌شود. اگر چه که تیوپنتال بسیار آهسته‌تر متابولیزه می‌شود و نیمه‌عمر حذفی طولانی‌تری دارد، بازگشت (Recovery) از تزریق بلوس منفرد با متوهگزیتال و پروپوفول قابل مقایسه است زیرا بیشتر به توزیع مجدد از بافت‌های غیرفعال وابسته است تا به متابولیسم دارو (شکل ۷-۲۵). به هر حال چه از طریق تزریق بلوس مکرر و چه از طریق انتوزیون پایدار تجویز شود. بازگشت از آن نسبتاً طولانی خواهد بود. زیرا حذف در این شرایط وابسته به متابولیسم می‌باشد (نیمه‌عمر Context-sensitive و شکل ۸-۲۵ را ببینید).

## اثر بر سیستم اندام‌ها

### A. اثر بر CNS

باربیتورات هنگامی که به صورت بلوس تزریق می‌شوند سبب سرکوب CNS بصورت وابسته به دوز (از حالت آرامبخشی تا بیهوشی کامل) می‌شوند. این دارو خاصیت ضددردی ندارند. به جای آن برخی از شواهد نشان داده‌اند که این داروها با کاهش آستانه درد سبب هایپرآلژزی (پردردی) می‌شوند. باربیتورات‌ها منقبض کننده‌های قدرتمند عروقی بوده و سبب کاهش قابل پیش‌بینی در جریان خون مغزی، حجم خون مغزی و ICP می‌شوند، در نتیجه این داروها سبب کاهش مصرف $CMRO_2$ به صورت الگوی وابسته به دوز شده و تمام فعالیت‌های EEG را سرکوب می‌کنند. توانایی باربیتورات‌ها در کاهش ICP و $CMRO_2$ سبب شده تا این داروها در کنترل بیماران مبتلا به ضایعات داخل مغزی فضاگیر، بسیار مفید باشند. این داروها همچنین در ایسکمی کانونی مغزی (سکته مغزی، جراحی رتراکشن، کلیپ‌های ناگهانی در طول جراحی آنوریسم) استفاده می‌شود. اما در ایسکمی مغزی منتشر (برای مثال ناشی از ایست قلبی) مفید نیست. به جز متوهگزیتال، سایر باربیتورات‌ها فعالیت الکتریکی مغز در EEG را کاهش می‌دهند و می‌توانند به عنوان یک داروی ضدتشنج مصرف شوند. در مقابل متوهگزیتال کانون‌های صرعی را فعال کرده و بنابراین ممکن است در درمان الکتروشوک و یا تعیین کانون‌های صرعی در طول جراحی را مورد استفاده قرار گیرد.

### B. اثرات قلبی ـ عروقی

کاهش در فشارخون ناشی از تجویز باربیتورات‌ها (جهت القاء بیهوشی) اصولاً به دلیل اتساع عروق محیطی بوده و معمولاً این کاهش فشار کمتر از میزانی است که در مورد پروپوفول دیده می‌شود. این داروها همچنین اثر منفی مستقیم در قلب دارند. اما مهار رفلکس نیز نسبت به پروپوفول بسیار کمتر می‌باشد. بنابراین افزایش جبرانی در ضربان قلب کاهش فشارخون را محدود نموده و آن را درمان می‌کند. در بیماران مبتلا به هیپوولمی، تامپوناد قلبی، کاردیومیوپاتی، بیماری عروق کرونر و بیماری دریچه‌ای قلب اثر سرکوب‌گری این دارو بر فشارخون عمومی افزایش می‌یابد، زیرا این گونه بیماران در جبران اثرات انبساط عروقی ناشی از این دارو ناتوان هستند. اثرات همودینامیک با دوزهای بیشتر و تزریق سریع‌تر، بسیار بیشتر خواهد بود.

### C. اثرات تنفسی

باربیتورات‌ها سرکوب‌گرهای تنفس بوده و دوز معمول تیوپنتال یا متوهگزیتال به طور مشخص سبب آپنه گذرا شده و در صورت مصرف همزمان سایر داروهای سرکوب کننده تنفس تشدید می‌شود. باربیتورات‌ها از طریق کاهش حجم هوای جاری و سرعت تنفس و همچنین کاهش پاسخ سیستم تهویه‌ای به هایپرکاپنه و هیپوکسی سبب کاهش تهویه در دقیقه می‌شوند. رسیدن به مرحله تنفس منظم و خود به خودی پس از القاء بیهوشی با باربیتورات‌ها، با سرعت تنفس آهسته و کاهش حجم هوای جاری مشخص می‌شود. سرکوب رفلکس‌های حنجره و سرفه در این داروها به اندازه اثرات تجویز پروپوفول نمی‌باشد. که این امر سبب شده در شرایط عدم حضور داروی مسدود کننده عصب عضله تا باربیتورات‌ها به عنوان گزینه آخر انتخاب شوند. بنابراین تحریک مجاری هوایی فوقانی و نای (برای مثال ترشح،

1- Aminolevulinic acid

ماسک هوائی حنجره، لارنکوسکوپی مستقیم، انتوباسیون نای) در شرایطی که رفلکس‌های مجاری هوایی به اندازه کافی سرکوب شده‌اند سبب اسپاسم حنجره و اسپاسم برونش می‌شود. این پدیده مختص باربیتورات‌ها نیست اما در صورتی که دوز دارو جهت سرکوب رفلکس‌های مجاری هوایی کافی نباشد رخ می‌دهد.

**D. سایر اثرات**

تزریق تصادفی باربیتورات‌ها به داخل شریان سبب درد بسیار شدید و انقباض عروقی می‌شود که سبب آسیب شدید بافتی و نهایتاً گانگرن می‌شود. راهکارهای درمانی شامل انسداد سیستم عصبی سمپاتیک (برای مثلاً مسدود کردن زنجیره گانگلیونی) در قسمت‌های درگیر می‌باشد. در صورت خروج خون از عروق برخی از متخصصین توصیه می‌کنند که تزریق لیدوکائین ۰/۵ درصد (۵–۱۰ mL) جهت رقیق کردن غلظت باربیتورات‌ها می‌توانند مفید باشد. واکنش‌های آلرژیک تهدید کننده حیات نسبت باربیتورات بسیار نادر بوده و با تخمین ۱ در ۳۰۰۰۰ بیمار رخ می‌دهد. اما ترشح هیستامین ناشی از تحریک باربیتورات گاهی اوقات دیده می‌شود.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

کاربرد بالینی اصلی تیوپنتال[1] (۳–۵ mg/kg به صورت IV) و یا متوهگزیتال[2] (۱–۱/۵ mg/kg به صورت IV) جهت القاء بیهوشی (عدم هوشیاری) بوده که معمولاً در کمتر از ۳۰ ثانیه رخ می‌دهد. بیماران ممکن است پس از تجویز مزه‌ای شبیه سیر یا پیاز را تجربه کنند. حلال‌های تیوپنتال سدیم جهت تجویز وریدی بایستی pH معادل ۱۰ تا ۱۱ داشته باشند تا پایدار بماند. تزریق همزمان با شل‌کننده‌های دپولاریزاسیون و غیردپولاریزاسیون که pH کمتری دارند ممکن است سبب رسوب تیوپنتات اسید غیرمحلول شود. باربیتورات‌هایی نظیر متوهگزیتال (mg/kg ۲۰–۳۰) ممکن است به صورت تجویز در رکتوم و جهت تسهیل در القای بیهوشی (در افرادی که مشکلات ذهنی داشته و یا کودکانی که با پزشک همکاری نمی‌کنند) استفاده شود. در صورتی که یک باربیتورات فقط به منظور استفاده از ویژگی‌های نوروپروتکشن آن تجویز شود. افزایش در EEG ایزوالکتریک نشان دهنده کاهش در $CMRO_2$ بوده و بایستی مصرف دارو را متوقف نمود. با مصرف دوزهای کمتر احتمال بروز دفعات افت فشارخون نیز کاهش می‌یابد لذا حفظ فشار پرفیوژن مغزی، به ویژه در مواقع افزایش ICP، آسان‌تر می‌باشد.

# بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌های رایجی که در اعمال جراحی استفاده می‌شوند شامل **میدازولام**، **لورازپام** و با دفعات کمتر **دیازپام** می‌باشد. بنزودیازپین در میان گروه داروهای وریدی از این جهت که می‌توان اثرات آنها را با آنتاگونیست انتخابی این داروها، فلومازنیل، خنثی کرد. بسیار خاص می‌باشند. اثرات مطلوب این داروها شامل اثرات ضداضطرابی و فراموشی آنتروگراد که در پیش‌بیهوشی بسیار مفید است.

ساختمان شیمیایی و فارماکودینامیک این داروها با جزئیات در فصل ۲۲ مورد بحث واقع شده است.

## فارماکوکینتیک در وضعیت بیهوشی

بنزودیازپین‌های بسیار محلول در چربی به سرعت وارد CNS شده و شروع اثر سریعی دارند که به دنبال آن توزیع مجدد به بافت‌های غیرفعال و پایان‌بخشی به اثر دارو رخ می‌دهد. اطلاعات بیشتر در مورد فارماکوکینتیک داروها در فصل ۲۲ آمده است.

علیرغم ورود سریع این داروها به مغز، به نظر می‌رسد که میدازولام نسبت به پروپوفول و تیوپنتال از نظر زمانی خیلی دیر به تعادل مکان اثر می‌رسد. با توجه به این موضوع در تجویز دوزهای وریدی میدازولام بایستی به اندازه کافی فاصله وجود داشته باشد تا امکان رسیدن به حداکثر اثر بالینی پیش از تکرار دوز بعدی فراهم شود. میدازولام کوتاه‌ترین نیمه‌عمر Context-sensitive را دارا می‌باشد که سبب شده تا یکی از سه داروی بنزودیازپینی مناسب در انفوزیون پایدار باشد (شکل ۸–۲۵).

## اثر بر سیستم اندام‌ها

**A. اثر بر CNS**

مشابه پروپوفول و باربیتورات‌ها، بنزودیازپین‌ها سبب کاهش $CMRO_2$ و افزایش جریان خون (اما در مقیاس کوچک‌تر) مغزی می‌شوند. به نظر می‌رسد در بروز اثرات بنزودیازپین‌ها در کاهش $CMRO_2$ یک میزان حداکثری وجود دارد. همچنین میدازولام نیز توانایی لازم در ایجاد EEG ایزوالکتریک را ندارد. بیماران مبتلا به کاهش فشار داخل مغزی پس از تجویز هیچ‌گونه تغییری در ICP نشان نمی‌دهند. اگر چه که بنزودیازپین‌ها اثرات نوروپروتکتیو ندارند اما این داروها خاصیت قدرتمند ضدتشنجی

1- Thiopental
2- Methohexital

دارند و در درمان صرع پایدار، قطع مصرف الکل و صرع ناشی از بی‌حس کننده‌های موضعی استفاده می‌شوند اثرات بنزودیازپین بر CNS را می‌توان به تجویز آنتاگونیست انتخابی گیرنده بنزودیازپین‌ها، فلومازنیل، به سرعت خاتمه داد و همین امر سبب می‌شود تا پروفایل بی‌خطری این داروها تقویت شود.

**B. اثرات قلبی ـ عروقی**

در صورتی که میدازولام جهت القاء بیهوشی تجویز شود در مقایسه با دوزهای دیازپام سبب کاهش فشار خون بسیار بیشتری می‌شود. این تغییرات احتمالاً به واسطه اتساع عروقی محیطی بوده و برون‌ده قلبی در آن تغییری نمی‌کند. مشابه سایر داروهای القاءکننده بیهوشی اثرات سیستمیک میدازولام در بیماران هیپوولمیک تشدید می‌شود.

**C. اثرات تنفسی**

اگر چه آپنه ناپایدار به دنبال تجویز وریدی میدازولام جهت القاء بیهوشی به ویژه در حضور اپیوئیدها (به عنوان پیش‌بیهوشی) رخ می‌دهد. اما بنزودیازپین‌ها سبب سرکوب خفیفی در تهویه می‌شوند. بنزودیازپین‌ها پاسخ سیستم تهویه به دی‌اکسید کربن را کاهش می‌دهند اما این اثر هنگامی که بنزودیازپین‌ها به تنهایی مصرف شوند خیلی بارز نیست. سرکوب تنفسی شدیدتر وقتی رخ می‌دهد که بنزودیازپین‌ها با اپیوئیدها استفاده شوند. مسئله دیگری که بر تهویه تأثیر می‌گذارد انسداد مجاری هوایی نائی از اثرات خواب‌آوری بنزودیازپین‌هاست.

**D. سایر اثرات**

درد ناشی از تزریق وریدی و تزریق عضلانی و به دنبال آن ترومبوفلبیت ناشی از آن با دیازپام شدیدتر بوده و بیانگر حلالیت ضعیف این داروها در آب می‌باشد، که نیاز به افزودن حلال‌های آلی به فرمولاسیون‌های این داروها را الزامی می‌سازد. میدازولام علیرغم حلالیت بهتر (که نیاز به وجود حلال‌های آلی را مرتفع می‌سازد)، باز هم می‌تواند سبب درد ناشی از تزریق شود. واکنش‌های آلرژیک به بنزودیازپین‌ها بسیار نادر بوده و یا غیرممکن است.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

بنزودیازپین‌ها اغلب به عنوان پیش‌بیهوشی، جهت آرامبخشی وریدی و در سرکوب فعالیت تشنجی استفاده می‌شوند با دفعات کمتر میدازولام و دیازپام می‌توانند جهت القاء بیهوشی مورد استفاده قرار گیرند. شروع اثر آهسته و دوره اثر طولانی لورازپام مصرف این دارو را به عنوان داروی پیش‌بیهوشی و یا القاء بیهوشی، به ویژه در شرایطی که پس از جراحی نیازمند بیداری سریع و پایدار باشیم، محدود نموده است. اگر چه که فلومازنیل (۸–۱۵ mg/kg به صورت IV) ممکن است در درمان بیمارانی که تأخیر در بازگشت از بیهوشی را تجربه می‌کنند بسیار مفید است اما طول دوره اثر این دارو بسیار کوتاه بوده (در حدود ۲۰ دقیقه) و مجدداً بایستی از این آنتاگونیست تجویز نمود.

ویژگی‌های نظیر فراموشی، ضداضطرابی و اثرات آرامبخشی بنزودیازپین‌ها این دسته از داروها را به عنوان داروهای انتخابی پیش‌بیهوشی تبدیل کرده است. میدازولام (۱–۲ mg به صورت IV) به عنوان پیش‌بیهوشی، آرامبخشی در طول بی‌حسی موضعی و جراحی‌های درمانی کوتاه مدت استفاده می‌شود. میدازولام نسبت به دیازپام شروع اثر سریع‌تر داشته و فراموشی بیشتر و آرامبخشی کمتری پس از جراحی ایجاد می‌کند. میدازولام همچنین به صورت خوراکی و به عنوان پیش‌بیهوشی در کودکان و با دوزهای ۰/۵ mg/kg به صورت تجویز خوراکی ۳۰ دقیقه پیش از القای بیهوشی، مصرف می‌شود و سبب القاء آرامبخشی و ضداضطرابی بدون تأخیر در بازگشت از بیهوشی می‌شود.

اثرات سینرژیکی بین بنزودیازپین‌ها و سایر داروها به ویژه اوپیوئیدها و پروپوفول سبب دستیابی بهتر به آرامبخشی و ضددردی می‌شود اما ممکن است اثرات سرکوب تنفسی ناشی از این داروها را افزایش داده و سبب انسداد یا آپنه مجاری هوایی شود. با توجه به اینکه اثرات بنزودیازپین‌ها با افزایش سن شدید می‌شود لذا کاهش دوز و تیتراسیون دقیق در بیماران سالخورده الزامی است.

بیهوشی عمومی را می‌توان با تجویز میدازولام (mg/kg ۰/۱–۰/۳ به صورت IV) القا کرد اما شروع اثر بیهوشی در مقایسه با تجویز داروهایی نظیر تیوپنتال و پروپوفول و یا اتومیدات[1] بسیار آهسته‌تر است. مهم‌ترین عیب این دارو تأخیر در بازگشت از بیهوشی بوده که علیرغم دارا بودن مزایایی نظیر اثرات اندک بر گردش خون کاربرد بنزودیازپین‌ها را محدود می‌نماید.

## اتومیدات

اتومیدات (شکل ۶–۲۵) یک هوشبر وریدی با اثرات خواب‌آوری است اما فاقد اثرات ضددردی است و اغلب به دلیل اثرات اندک

1- Etomidate

بر سیستم همودینامیک مورد استفاده قرار می‌گیرد. اگر چه که فارماکوکینتیک آن مطلوب می‌باشد اما اثرات جانبی آن بر سیستم اندوکرین مصرف آن را در انفوزیون پایدار محدود کرده است. اتومیدات یک مشتق کربوکسیله ایمیدازول است که حلالیت ضعیفی در آب داشته و به صورت محلول‌های 2mg/mL در پروپلین گلیکول ۳۵ درصد ساخته می‌شود. این محلول pH معادل ۶/۹ داشته و بنابراین سبب مشکلاتی نظیر آنچه در تیوپنتال آمده است، نمی‌شود. اتومیدات به نظر اثراتی مشابه GABA داشته و از طریق تقویت جریان کلر در گیرنده‌های $GABA_A$ عمل می‌کند.

## فارماکوکینتیک

دوزهای اتومیدات جهت القای بیهوشی شروع اثر سریعی داشته و بازگشت از بیهوشی به توزیع مجدد آن در بافت‌های غیرفعال وابسته است که از این بابت با داروهایی همچون تیوپنتال و پروپوفل قابل مقایسه است. متابولیسم آن اصولاً با هیدرولیز استری به متابولیست‌های غیرفعال صورت می‌پذیرد که سپس این متابولیت در ادرار (۷۸ درصد) و صفرا (۲۲ درصد) دفع می‌شوند. کمتر از ۳ درصد از دوز تجویز شده اتومیدات به صورت داروی تغییر نیافته از ادرار دفع می‌شود. کلیرانس اتومیدات حدوداً ۵ برابر بیشتر از تیوپنتال بوده که با نیمه عمر حذفی کوتاه‌تر آن مشخص می‌شود (جدول ۲–۲۵). طول دوره اثر به صورت خطی به دوز وابسته است که با هر ۰/۱ mg/kg در حدود ۱۰۰ ثانیه بیهوشی ایجاد می‌شود. با توجه به اینکه اتومیدات اثرات کمی بر ویژگی‌های همودینامیک داشته و نیمه‌عمر Context-sensitive داشته لذا دوزهای بیشتر، بلوس‌های مکرر و یا انفوزیون پایدار را می‌توان بدون بروز خطرات جانبی تجویز کرد. اتومیدات مشابه اغلب هوشبرهای وریدی به مقدار زیادی به پروتئین‌های پلاسما اغلب آلبومین متصل می‌شود (۷۷ درصد)

## اثر بر سیستم اندام‌ها

### A. اثر بر CNS

اتومیدات یک منقبض‌کننده عروق مغزی بسیار قدرتمند می‌باشد این اثر دارو با کاهش جریان خون مغزی و ICP مشخص می‌شود. این اثرات دارو مشابه اثراتی که توسط تیوپنتال به وجود می‌آید. علیرغم اینکه دارو سبب کاهش $CMRO_2$ می‌شود اما اثرات در مطالعات حیوانی اثر نوروپروتکتیویته از خود نشان نمی‌دهند. تعداد دفعات بروز نیزه‌های تحریی در EEG پس از تجویز اتومیدات بیشتر از تیوپنتال است. اتومیدات، مشابه متوهگزیتال ممکن است کانون‌های صرعی را فعال کند. که این اثر دارو با فعالیت سریع در EEG مشخص می‌شود. علاوه بر این حرکات خود به خودی که به صورت میوکلونوس مشخص می‌شود در بیش از ۵۰ درصد از بیمارانی که این دارو را دریافت کردند مشاهده می‌شود و این فعالیت میوکلونوس ممکن است با فعالیت‌های مشابه صرع در EEG همراه باشد.

### B. اثرات قلبی ـ عروقی

بارزترین و مطلوب‌ترین مشخصه القاء بیهوشی با اتومیدات پایداری سیستم قلبی ـ عروقی پس از تزریق بلوس می‌باشد. در این مورد کاهش در فشار خون سیستمیک بسیار کم بوده و یا اصلاً وجود ندارد. بنابراین اثرات کاهنده فشارخون اتومیدات در حضور هیپرولمی تشدید می‌شود و بهینه‌سازی وضعیت حجم داخل عروقی بیمار پیش از القاء بیهوشی، الزامی است. اتومیدات تغییرات اندکی در ضربان قلب و برون‌ده قلبی ایجاد می‌کند. در غلظت‌هایی که جهت القاء بیهوشی مصرف می‌شود و اثر آن بر انقباض میوکارد بسیار اندک است.

### C. اثرات تنفسی

اگر چه پس از تزریق سریع وریدی دارو گاهی ممکن است آپنه رخ دهد، اما اثرات سرکوب کنندگی اتومیدات در تهویه بسیار کمتر از باربیتورات‌هاست. این سرکوب تهویه در مصرف همزمان اتومیدات با هوشبرهای استنشاقی و اپیوئیدها تشدید می‌شود.

### D. اثرات آندوکرینی

اتومیدات با مهار وابسته به دوز ۱۱-$\beta$- هیدروکسیلاز (یک آنزیم ضروری در تبدیل کلسترول به کورتیزول) سبب سرکوب آدرنوکورتیکال می‌شود (شکل ۱–۳۹ را ببینید). این سرکوب ۸–۴ ساعت پس از دوز القاء دارو به طول می‌انجامید، علیرغم نگرانی‌های موجود در مورد این اثر، هنوز هیچ‌گونه مطالعه در مورد عوارض جانبی آن مطرح نشده است. به هر حال به دلیل اثرات آندوکرینی، این دارو به صورت انفوزیون پایدار مصرف نمی‌شود.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

اتومیدات جایگزین پروپوفول و باربیتورات به منظور القاء سریع بیهوشی به ویژه در بیماران مبتلا به اختلالات انقباض میوکارد می‌باشد. پس از مصرف دوز استاندارد و جهت القاء بیهوشی (۰/۲–۰/۳mg/kg به صورت وریدی) شروع اثر بیهوشی با آنچه

در تیوپنتال و پروپوفول به دست می‌آید، قابل مقایسه است. مشابه پروپوفول در طول تزریق وریدی اتومیدات درد بسیار شدیدی بروز می‌کند که ممکن است با تحریک وریدها همراه شود. وقوع حرکات میوکلونیک غیرارادی نیز معمول بوده اما ممکن است با تجویز همزمان داروهای مسدود کننده عصب این اثر کاهش یابد. پس از تجویز دوز منفرد وریدی، بازگشت (Recovery) از آن بسیار سریع می‌باشد. اتومیدات اثرات ضددردی نداشته و تهوع و استفراغ ناشی از جراحی نسبت به داروهای تیوپنتال و یا پروپوفول بسیار رایج‌تر است.

## کتامین

کتامین[1] (شکل ۶–۲۵) به طور نسبی محلول در آب بوده و مشتق بسیار محلول در چربی فن سیکلیدین می‌باشد که از سایر هوشبرهای استنشاقی در ایجاد خواص ضددردی متفاوت می‌باشد. مشخصات مرحله‌ای که پس از القاء دوز کتامین مشاهده می‌شوند با عنوان "بیهوشی انفکاکی"[2] نامیده می‌شود که در این حالت چشمان بیمار باز مانده و با نیستاگموس بسیار آرامی همراه می‌باشد (مرحله کاتالپسی) از میان دو استروایزومر، ایزومر S(+) از ایزومر R(-) بسیار قوی‌تر می‌باشد، اما تنها مخلوط راسمیک کتامین در ایالات متحده آمریکا در دسترس است.

مکانیسم اثر کتامین بسیار پیچیده است اما احتمالاً اثرات آن از طریق مهار NMDA اعمال می‌شود.

### فارماکوکینتیک

حلالیت در چربی بالای کتامین موجب می‌شود تا شروع اثر آن بسیار سریع باشد. همچون سایر داروهای هوشبر وریدی، تأثیر تزریق بلوس منفرد این دارو با توزیع مجدد به بافت‌های غیرفعال خاتمه می‌یابد. متابولیسم آن در کبد بود و شامل N- دمتیلاسیون توسط سیستم سیتوکرم p450 می‌باشد. نورکتامین[3] که متابولیت فعال اولیه این دارو است قدرت کمتری داشته (با قدرت یک‌سوم و یک‌پنجم کتامین) به صورت متابولیت‌های غیرفعال هیدروکسیله و کونژوگه محلول در آب در ادرار دفع می‌شود. کتامین تنها داروی هوشبر وریدی است که میزان اتصال به پروتئین آن پائین است (جدول ۲–۲۵).

### اثر بر سیستم اندام‌ها

در صورتی که کتامین به عنوان تنها داروی بی‌هوش کننده مصرف شود، فراموشی ناشی از آن به اندازه بنزودیازپین‌ها نیست. رفلکس‌ها اغلب وجود داشته اما نمی‌توان فرض کرد که بیمار قادر به کنترل مجاری هوایی فوقانی خود باشد. چشمان بیمار همچنان باز بوده و مردمک به طور متوسط گشاد شده و حرکات نیستاگموس مشاهده می‌شود و به دنبال آن ترشح اشک و بزاق نیز افزایش یافته و پیش‌درمانی با یک داروی آنتی‌کولینرژیک ممکن است جهت محدود کردن این اثرات مصرف شود.

#### A. اثر بر CNS

برخلاف سایر هوشبرهای استنشاقی به نظر می‌رسد کتامین سبب اتساع عروق مغزی شده که جریان خون مغزی و همچنین $CMRO_2$ را افزایش می‌دهد. به همین دلیل کتامین در بیمارانی که دچار آسیب‌های داخل مغزی به ویژه افزایش ICP می‌باشند، مصرف نمی‌شود. این اثرات ناخوشایند در جریان خون مغزی ممکن است با نگهداری سطح دی‌اکسید کربن به میزان طبیعی (نورموکاپنیا)[4] کاهش یابد. علیرغم قابلیت این دارو در ایجاد اثرات میوکلونیک اما به نظر می‌رسد که کتامین دارای اثرات ضدتشنجی بوده و جهت درمان صرع پایدار (در هنگامی که سایر داروها بی‌تأثیر باشند) مصرف می‌شود.

واکنش‌های ناخوشایند پس از تجویز مهم‌ترین عامل محدودکننده مصرف کتامین می‌باشد. چنین واکنش‌هایی شامل خواب‌های رنگارنگ واقع، توهم، تجربه بودن در خارج از بدن، و افزایش و اختلالات حس بینایی، لامسه و شنوایی می‌باشد. این واکنش‌ها می‌تواند با ترس و گیجی همراه باشد اما ممکن است یک حالت سرخوشی، که قابلیت دارو جهت سوءمصرف را بیان می‌کند، نیز پدید آید در کودکان معمولاً این واکنش‌ها کمتر رخ می‌دهد. جهت کاهش این واکنش‌های ناخوشایند و افزایش فراموشی ناشی از دارو مصرف دارو با بنزودیازپین به صورت ترکیبی توصیه می‌شود.

#### B. اثرات قلبی ـ عروقی

کتامین سبب افزایش ناپایدار اما معنی‌دار فشارخون سیستمیک، ضربان قلب و برون‌ده قلبی می‌شود که احتمالاً به واسطه تحریک سیستم سمپاتیک مرکزی می‌باشد. این اثرات که با افزایش کار قلب و مصرف اکسیژن میوکارد همراه است همیشه مطلوب نبوده و می‌توان با تجویز همزمان بنزودیازپین‌ها، اپیوئیدها و یا هوشبرهای استنشاقی بروز آن را کاهش داد. اگر چه

---

1- Ketamine
2- Dissociative anesthesia
3- Norketamine
4- Normocapnia

که اثرات آن بسیار متناقض است اما خود کتامین به طور مستقیم به عنوان یک سرکوب کننده میوکارد عمل می‌کند این خصوصیات معمولاً با تحریک سیستم عصبی سمپاتیک ناشی از دارو پنهان می‌شود. ولی در بیمارانی که در افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک با محدودیت‌هایی مواجه هستند این اثر (سرکوب میوکارد) آشکار می‌شود.

### C. اثرات تنفسی

کتامین موجب سرکوب شدید تنفسی نمی‌شود. اما هنگامی که به صورت منفرد مصرف می‌شود پاسخ تنفسی به هایپرکاپنیا انجام پذیرفته و گازهای خون پایدار باقی می‌ماند. کاهش در تهویه به صورت ناپایدار و در موارد نادر دوره کوتاهی از آپنه، به دنبال تجویز سریع دوزهای وریدی جهت القاء بیهوشی ایجاد می‌شود. با توجه به وجود رفلکس‌های فعال مجاری هوایی، توانایی جهت حمایت از مجاری هوایی فوقانی در حضور کتامین را نمی‌توان در نظر گرفت. به ویژه در کودکان به دلیل افزایش ترشح بزاق خطر بروز لارنگواسپاسم[1] بایستی مورد توجه قرار گیرد. این خطر با مصرف پیش‌داروهای همچون آنتی‌کولینرژیک‌ها کاهش می‌یابد. کتامین عضلات صاف برونشی را منبسط می‌کند و ممکن است در بیماران مبتلا به مجاری هوایی راکتیو و در کنترل انقباض برونش کمک کننده باشد.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

علیرغم خواص سایکومیمتیک ناخوشایند کتامین، اما ویژگی‌های منحصر به فرد آن نظیر ضددردی زیاد، تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، اتساع برونشی و سرکوب اندک تنفسی این دارو را به به عنوان جایگزین مهم سایر هوشبرهای وریدی و نیز داروی کمکی در بسیاری از موارد، مطرح ساخته است. علاوه بر این کتامین را می‌توان از طریق راه‌های مختلف تجویز (وریدی، عضلانی، خوراکی، رکتال، اپیدورال) مصرف نموده بنابراین این دارو را می‌توان به عنوان گزینه مطلوب در بیماران مبتلا به مشکلات ذهنی و کودکانی که با پزشک همکاری نمی‌کنند، استفاده نمود. برای القای بیهوشی می‌توان از کتامین با دوز ۱-۲mg/kg به صورت وریدی و ۴-۶mg/kg به صورت عضلانی استفاده کرد. اگرچه که این دارو معمولاً جهت حفظ و نگهداری بیهوشی استفاده نمی‌شود اما نیمه‌عمر کوتاه Context-sensitive آن سبب شده تا کتامین کاندیدی جهت استفاده بدین منظور باشد. برای مثال بیهوشی عمومی که با کتامین با انفوزیون آن ۱۵-۴۵mcg/kg/min به علاوه ۷۰-۵۰ درصد نیتروس اکسید و یا به تنهایی با کتامین به ۳۰-۹۰mcg/kg/min به دست می‌آید.

دوزهای کوچک بلوس‌های کتامین (۰/۲-۰/۸mg/kg به صورت IV) ممکن است در طول بیهوشی موضعی (هنگامی که ضددردی بیشتری نیاز باشد برای مثال در سزارین تحت بیهوشی نوراکسیال[2] با انسداد ناحیه‌ای ناکافی) استفاده شود. کتامین بدون دخالت در مجاری هوایی سبب اثرات ضددردی می‌شود. انفوزیون دوزهای زیر محدود مورد نیاز برای جراحی (۳-۵mcg/kg/min) را می‌توان در طول بیهوشی عمومی و در دوره ابتدایی پس از جراحی، جهت ایجاد اثرات ضددردی و کاهش تحمل نسبت به اپیوئیدها و هایپرآلرژی ناشی از اپیوئیدها مصرف کرد. استفاده از کتامین همیشه به علت اثرات جانبی سایکومیمتیک ناخوشایند آن محدود شده، اما مشخصه‌های منحصر به فرد آن سبب شده تا به عنوان داروی جایگزین در موارد خاصی باشد. که اغلب این مشخصه‌ها اثرات قدرتمند ضددردی با سرکوب تنفسی بسیار کم می‌باشد. اخیراً به طور شایعی از این دارو در دوزهای زیر محدود مورد نیاز برای جراحی جهت مهار تحمل ایجاد شده نسبت به اپیوئیدها استفاده می‌شود.

## دکسمدتومیدین

دکسمدتومیدین[3] یک آگونیست بسیار انتخابی گیرنده $\alpha_2$ آدرنرژیک است. شناسایی فواید آنتاگونیست‌های $\alpha_2$ بر مبنای مشاهده کاهش نیاز به سایر بیهوش کننده در بیماران دریافت کننده کلونیدین به صورت طولانی مدت بوده است. اثرات دکسمدتومیدین را می‌توان با داروهای آنتاگونیست گیرنده $\alpha_2$ آنتاگونیزه کرد. دکسمدتومیدین انانتیومر S فعال مدتومیدین[4] (مشتق اسیداز ولی بسیار انتخابی برای گیرنده‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک که در دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد) می‌باشد.

## فارماکوکینتیک

دکسمدتومیدین تحت تأثیر متابولیسم سریع کبدی شامل کونژوگاسیون، N- متیلاسیون و هیدروکسیلاسیون قرار می‌گیرد. متابولیت‌های آن در ادرار و صفرا دفع می‌شوند. کلیرانس آن بسیار زیاد بوده و نیمه‌عمر حذفی آن کوتاه می‌باشد (جدول ۲-۲۵) اما در صورت انفوزیون به صورت ۱۰ دقیقه، ۴دقیقه به نیمه عمر context-sensitive و در صورت انفوزیون به مدت ۸ ساعت، ۲۵۰ دقیقه به این پارامتر افزوده می‌شود.

1- Laryngospasm
2- Neuraxial
3- Dexmedetomidine
4- Medetomidine

## اثر بر سیستم اندام‌ها

### A. اثر بر CNS

دکسمدتومیدین اثرات آگونیستی خود را از طریق فعال کردن گیرنده‌های $\alpha_2$ در لوکوس سرولئوس اعمال می‌کند. اثرات خواب‌آوری از طریق اثرگذاری بر همین نوع گیرنده‌ها در لوکوس سرولئوس و اثرات ضددردی آن از اثرگذاری بر طناب نخاعی منشأ می‌گیرد. اثرات آرامبخشی دکسمدتومیدین از لحاظ کیفی با آنچه که با سایر هوشبرهای وریدی ایجاد می‌شود متفاوت است به طوری که از طریق فعال کردن مسیرهای آندروژن خواب مشابه مراحل خواب فیزیولوژیک عمل می‌کند. دکسمدتومیدین بدون ایجاد تغییر معنی‌دار در ICP و $CMRO_2$ احتمالاً سبب کاهش جریان خون مغزی می‌شود. قابلیت بسیار زیادی جهت ایجاد تحمل و وابستگی نسبت به این دارو وجود دارد.

### B. اثرات قلبی ـ عروقی

انفوزیون دکسمدتومیدین سبب کا هش متوسط در ضربان قلب و مقاومت عروق سیستمیک شده و نهایتاً سبب کاهش فشارخون عمومی بدن می‌شود. تزریق یک بلوس ممکن است سبب افزایش فشارخون سیستمیک و سبب کاهش ضربان (اثری که احتمالاً با فعال شدن گیرنده‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک اعمال می‌شود) می‌شود. برادیکاردی ناشی از انفوزیون دکسمدتومیدین ممکن است به درمان نیاز داشته باشد. ممکن است بلوک قلبی، برادیکاردی شدید و آسیستول مشاهده شده و ممکن است از تحریک عصب واگ ناشی می‌شود. پاسخ به داروهای آنتی‌کولینرژیک بدون تغییر باقی می‌ماند.

### C. اثرات تنفسی

اثر دکسمدتومیدین در سیستم تنفسی بصورت کاهش خفیف تا متوسط در حجم ضربه‌ای و تغییر بسیار اندک در تعداد تنفس می‌باشد. پاسخ سیستم تهویه به دی اکسید کربن بدون تغییر باقی می‌ماند. اگر چه که اثرات تنفسی متوسط است اما وقوع انسداد مجاری هوایی فوقانی محتمل است. در صورت ترکیب شدن با سایر داروهای آرامبخش ـ خواب‌آور، دکسمدتومیدین اثرات سینرژیستی آرامبخشی خواهد داشت.

## کاربردهای بالینی و مقادیر مصرف

دکسمدتومیدین اصولاً جهت آرامبخشی کوتاه مدت در بیماران تحت انتوباسیون و تهویه بستری شده در ICU، مورد استفاده قرار می‌گیرد. در اتاق جراحی، دکسمدتومیدین به عنوان درمان کمکی به همراه سایر داروهای هوشبر و یا جهت ایجاد آرامبخشی در طول بیهوشی ناحیه‌ای و یا انتوباسیون نای مصرف می‌شود. در صورتی که این دارو به عنوان یک بیهوش کننده عمومی تجویز شود (۰/۵-۱ mg/kg به عنوان دوز بارگیری که پس از ۱۵-۱۰ دقیقه با انفوزیون ۰/۲-۰/۷ mcg/kg/h ادامه می‌یابد) سبب کاهش دوز سایر داروهای هوشبر استنشاقی و تزریقی می‌شود. این دارو بدون سرکوب تنفسی سبب بازگشت از بیهوشی بسیار آرام می‌شود.

## ضددردهای اپیوئیدی

اپیوئیدها به عنوان داروهای ضددرد بوده و از سایر داروهای خواب‌آور و بیهوشی متمایز می‌باشد. حتی اگر دوزهای بسیار زیاد ضددردهای اپیوئیدی مصرف شوند نمی‌توانند مؤثر باشند مگر اینکه داروهای خواب‌آور نظیر بنزودیازپین‌ها هم مصرف شوند. ضددردهای اپیوئیدی به عنوان داروهای مورد استفاده جهت ایجاد ضددردی پس از جراحی و در رژیم‌های درمانی در حین بیهوشی به عنوان بیهوشی متعادل مصرف می‌شود (هوشبرهای وریدی را ببینید). کاربردهای فارماکولوژیک و بالینی آن‌ها با جزئیات در فصل ۳۱ آمده است.

علاوه بر آن جهت مصرف آنها به عنوان بخشی از بیهوشی متعادل، اپیوئیدها در دوزهای زیاد و در ترکیب با بنزودیازپین‌ها به منظور دستیابی به بی‌هوشی عمومی مصرف می‌شوند. در صورتی که این دارو با دوزهای زیادی مصرف شود. اوپیوئیدهای قوی‌تر نظیر فنتانیل[1] می‌توانند سبب سفتی عضلات دیواره قفسه سینه (حنجره) شده بنابراین تهویه مکانیکی را دچار نقص کند. به علاوه، دوزهای زیاد اپیوئیدهای قویتر ممکن است به سرعت سبب تحمل و اختلال در کنترل دردهای پس از جراحی شود.

## فعالیت‌های رایج بالینی

پزشکانی که در زمینه بیهوشی بالینی فعالیت دارند نیازمند ادغام فارماکولوژی و عوارض جانبی شناخته شده این داروهای قدرتمند با شرایط پاتوفیزیولوژیک بیماران می‌باشد. قضاوت و تجربه و متخصص بیهوشی برای هر بیمار مورد آزمایش قرار می‌گیرد، چرا که عمق بیهوشی برای جراحی‌های وسیع و همچنین در بیمارانی که مشکلات متعدد دارند توسط وی ایجاد می‌گردد.

1- Fentanyl

## پاسخ مطالعه مورد

این بیمار در خطر قلبی بسیار شدید که شامل جراحی پر استرس باشد، قرار دارد. بیهوشی متعادل را بایستی با تجویز وریدی داروئی که حداقل تغییرات در فشارخون و ضربان قلب را ایجاد کند (نظیر پروپوفول و اتومیدات) به همراه ضددردهای قدرتمندی نظیر فنتانیل (فصل ۳۱ را ببینید) (جهت بلوک رفلکس‌های نامطلوب اتونوم) آغاز کرد. نگهداری بیهوشی بایستی شامل هوشبرهای استنشاقی باشد که فراموشی، بی‌هوشی را فراهم سازد. علاوه بر این داروهای وریدی جدید ایجاد خواص ضددردی در حین جراحی و پس از آن نیز بایستی مصرف شده و در صورت نیاز بلوک‌کننده‌های عصب عضله جهت ایجاد انبساط عضلانی مصرف شود (فصل ۲۷ را ببینید). انتخاب یک یا چند داروی هوشبر استنشاقی بر مبنای حفظ انقباض طبیعی میوکارد، فشارخون سیستمیک و برون‌ده قلبی جهت خونرسانی به اندام‌ها در حین جراحی صورت پذیرد. در صورتی که درد ایسکمیک بیمار مزمن و شدید باشد، یک دوز کم انفوزیون کتامین را می‌توان به منظور کنترل درد تجویز کرد. تسریع اثرات ناشی از ترکیب داروهای هوشبر انتخاب شده و بازگشت بیمار به شرایط پایدار، عملکرد قلبی و تنفسی را می‌توان با فهم ویژگی‌های فارماکوکینتیک داروهای هوشبر، که در این بخش اشاره شد، بهتر به دست آورد.

## PREPARATIONS AVAILABLE*



| Generic name | available as |
|---|---|
| Desflurane | Suprane |
| Dexmedetomidine | Precedex |
| Diazepam | Generic, Valium |
| Droperidol | Generic, Inapsine |
| Enflurane | Enflurane, Ethrane |
| Etomidate | Generic, Amidate |
| Fospropofol | Lusedra |
| Halothane | Generic, Fluothane |
| Isoflurane | Generic, Forane, Terrell |
| Ketamine | Generic, Ketalar |
| Lorazepam | Generic, Ativan |
| Methohexital | Generic, Brevital |
| Midazolam | Generic, Versed |
| Nitrous oxide (gas, supplied in blue cylinders) | Generic |
| Propofol | Generic, Diprivan |
| Sevoflurane | Generic, Ultane |
| Thiopental | Pentothal |

*See Chapter 31 for names of opioid agents used in anesthesia.

فصل



# بی‌حس‌کننده‌های موضعی

## مطالعه مورد

خانمی ۶۷ ساله جهت جراحی انتخابی آرتروپلاستی آماده می‌شود. در صورت بکارگیری بی‌هوشی جراحی با تکنیک نخاعی و اپیدورال چه نوع بی‌حسی موضعی مناسب خواهد بود و چه عارضه بالقوه‌ای ممکن است از مصرف این داروها بروز کند؟ چه نوع بیهوش‌کننده‌ای به منظور ایجاد ضددردی پس از جراحی و با قرار دادن سوزن کاتتر اپیدورال و یا محیطی مناسب‌تر است؟

به‌طور ساده بی‌حسی موضعی به از دست دادن حس در منطقه محدود شده‌ای از بدن اطلاق می‌شود. این پدیده با قطع ورودی‌های اعصاب آوران از طریق مهار تولید یا انتشار پیام ایجاد می‌شود. این بلوک ممکن است با سایر تغییرات فیزیولوژیک نظیر فلج عضلانی و سرکوب رفلکس‌های احشایی و پیکری همراه باشند و این اثرات ممکن است با توجه به شرایط مطلوب و نامطلوب باشد. به هر حال در بسیاری از موارد از دست رفتن حس و یا حداقل دستیابی به بی‌حسی موضعی اولین هدف ما محسوب می‌شود.

اگرچه بی‌حس‌کننده‌های موضعی به‌عنوان ضددرد هم مصرف می‌شوند، توانایی آنها در متوقف کردن حس در واقع برجسته‌ترین ویژگی آنها می‌باشد. تفاوت آنها با داروهای بیهوش‌کننده عمومی مشخص می‌باشد اما شاید شاخص‌ترین این تفاوت این باشد که داروهای بی‌حس‌کننده موضعی دارو را مستقیماً به اندام هدف می‌رسانند و گردش خون عمومی تغییر نکرده و یا خیلی اندک تحت تأثیر قرار می‌گیرد. بی‌حس‌کننده‌های موضعی با ابزار فیزیکی و شیمیایی متنوعی ساخته می‌شود. به هر حال در شرایط بالینی معمول با طیف محدودی از ترکیبات این اثرات بی‌حس پدید می‌آیند و بهبود این بی‌حسی نیز خود به خودی، قابل پیش‌بینی و بدون اثرات جانبی می‌باشد. ساخت و پیشرفت در این ترکیبات تاریخچه پرباری دارد (کادر: توسعه تاریخی بی‌حس‌کننده‌های موضعی را ببینید). از مشاهدات غیرمترقبه گرفته تا شروع تأخیری آنها و تکاملی که بیش از آنکه در صدد بهبود کیفیت باشد، به دنبال نگرانی‌های بی‌خطر بودن آن است.

## ■ فارماکولوژی پایه بی‌حس‌کننده‌های موضعی

### شیمی

اغلب بی‌حس‌کننده‌های موضعی حاوی گروه لیپوفیلیک (برای مثال حلقه آروماتیک) که با یک زنجیره واسط از طریق یک استر یا آمید به گروه قابل یونیزه شدن (برای مثال آمین نوع سوم) متصل می‌شود، می‌باشند (جدول ۱-۲۶ را ببینید). علاوه بر خصوصیات عمومی فیزیکی این مولکول‌ها ویژگی‌های خاص استریوشیمیایی سبب تفاوت در قدرت استرئوایزومرها (برای مثال لووبوپی واکائین، روپی واکائین) می‌شود. با توجه به اینکه پیوند استری نسبت به نوع آمیدی بیشتر مستعد هیدرولیز شدن می‌باشند، لذا استرها طول اثر کوتاه‌تری دارند.

بی‌حس‌کننده‌های موضعی بازهای ضعیفی هستند و از لحاظ

## توسعه تاریخی بی‌حس کننده‌های موضعی

اگر چه که خصوصیات بی‌حس‌کنندگی کوکائین[1] بیش از چند قرن شناخته شده بود. اما می‌تواند تولد بی‌حس‌کننده را از تاریخ ۱۵ سپتامبر سال ۱۸۸۴ دانست بر مبنای کاری که توسط کارل کولر[2] انجام شده بود اثرات بی‌حسی کوکائین در قرن‌ها پیش از برگزاری کنگره چشم پزشکان در هیدلبرگ توضیح داده شد. و عصر بیهوشی در جراحی آغاز گردید. متأسفانه با مصرف گسترده مشخص شد که کوکائین اثرات سمی بسیار زیادی بر قلب و CNS و همچنین قابلیت ایجاد اعتیاد هم در آن زیاد است که سبب شد اشتیاق در مصرف دارو به این منظور (تفریحی) بیشتر شود. محقق قدیمی به نام ماتیسون عنوان کرده است که خطر نتایج ناخواسته، فواید متعدد این داروی بی‌نظیر را از ذهن بسیاری از جراحان دزدید و لذا آنان را از با ارزش‌ترین دوست محروم ساخت. با توجه به اینکه کوکائین به عنوان یک استر بنزوئیک اسید شناخته شده بود لذا تحقیقات جایگزینی بی‌حس‌کننده موضعی بر روی این دسته از ترکیبات متمرکز شد که نهایتاً سبب شناسایی بنزوکائین[3] پیش از پایان قرن اخیر شد. به هر حال بنزوکائین به علت دارا بودن خاصیت هیدروفوبی بسیار شدید، کاربردهای محدودی داشته و تنها به صورت بی‌حس‌کننده‌های سطحی مصرف می‌شود. اولین بی‌حس‌کننده موضعی قابل‌تزریق، پروکائین، پس از مدت کوتاهی توسط اینهورن[4] معرفی شد و ساختار آن به عنوان الگویی جهت توسعه سایر بی‌حس‌کننده‌های موضعی جدیدتر مورد استفاده قرار گرفت ۳ عنصر اصلی ساختاری این ترکیبات در جدول ۱-۲۶ آمده است: یک حلقه آروماتیک که خاصیت چربی‌دوستی[5] ایجاد می‌کند، آمین نوع سوم قابل یونیزه‌شدن که خاصیت آب دوستی[6] را ایجاد می‌کند و یک زنجیره جانبی که از طریق یک استر یا آمید این ارتباط را برقرار می‌کند.

یکی از محدودیت‌های پروکائین طول‌اثر کوتاه آن می‌باشد که با معرفی تتراکائین[7] در سال ۱۹۲۸ برطرف گردید. متأسفانه تتراکائین هنگامی‌که در حجم‌های بسیار زیاد جهت بلوک محیطی استفاده می‌شود اثرات سمی بسیار زیادی از خود نشان می‌دهد. که نهایتاً منجر به کاهش مصرف آن در بی‌حسی نخاعی شد.

هم پروکائین و هم تتراکائین محدودیت مصرف دیگر هم دارند پیوند استری آنها ناپایدار بوده و به ویژه در مورد پروکائین اسیدهای آروماتیک آزادی که از هیدرولیز استری ترکیب والد حاصل می‌شود علت اصلی واکنش‌های آلرژیک نسبتاً رایج این دارو می‌باشد.

لوفگرن و لوندکوسیت این مشکل ناپایداری را با معرفی لیدوکائین ۱۹۴۸ برطرف نمودند. لیدوکائین اولین دارو از دسته آمینو ـ آمیدها بوده که مصرف آن در نیمه دوم قرن بیستم غالب است. لیدوکائین نسبت به پروکائین طول اثر مطلوب‌تری و سمیت کمتری داشته و یک بی‌حس‌کننده موضعی با کاربرد وسیع می‌باشد. با این وجود برخی از کاربردها نیازمند بلوک بسیار طولانی‌تر اعصاب می‌باشند که لیدوکائین قادر به فراهم کردن آن نمی‌باشد که مشکل نیز با معرفی بوپی‌واکائین که بسیار لیپوفیل بود و داروی بی‌حسی بسیار قوی‌تری می‌باشد برطرف شد. متأسفانه بوپی‌واکائین خواص بسیار زیادی بر سیستم هدایت قلبی و عملکرد آن داشته که سبب می‌شود تا این دارو خاصیت کشندگی داشته باشد. تشخیص این قابلیت سمی بودن در قلب منجر به تغییر در رویکردهای بی‌حس‌کنندگی شده و در تکنیک‌های مدرن بی‌حسی به کارگیری داروها بیشتر به بی‌حسی ناحیه‌ای محدود شده است. اگر چه این سمیت قلبی سبب معرفی دو داروی جدیدتر به نام لووبوپی‌واکائین و روپی‌واکائین شد. که داروی اول انانتیومر S(-) بوپی‌واکائین بوده که نسبت به R(+) تمایل کلی به کانال‌های سدیم قلبی داشته و روپی‌واکائین که انانتیومر S(-) دیگری است که باز هم نسبت به کانال‌های سدیم قلب تمایل اندکی داشته و حتماً نسبت به بوپی‌واکائین و لووبوپی‌واکائین قدرت کمتری دارد.

1- Cocaine
2- Carl Koller
3- Benzocaine
4- Eingorn
5- Lipophilicity
6- Hydrophilicity
7-Tetracaine

بالینی به منظور افزایش حلالیت و پایداری به صورت نمک در دسترس قرار می‌گیرند. در بدن این داروها بیشتر به صورت بازهای غیرباردار و یا به صورت کاتیون حضور دارند (فصل ۱، یونیزاسیون اسیدهای ضعیف و بازهای ضعیف را ...

این دو فرم با توجه $pK_a$ آنها و pH مایعات بدن و بر اساس معادله هندرسن ـ هسلباخ تعیین می‌شود. این معادله به صورت زیر بیان می‌شود:

K = pH-log([باز]/ اسید کونژوگه شده)

جدول ۱-۲۶ ساختمان و خواص بعضی از داروهای بی‌حس‌کننده موضعی آمیدی و استری[1]

| | ساختار | قدرت (پروکایین = ۱) | طول اثر |
|---|---|---|---|
| **استرها** | | | |
| کوکائین | $O$, $O-CH_3$, $C$, $N-CH_3$, $O$, $C-O$ | ۲ | متوسط |
| پروکائین (نووکائین) | $H_2N-$ ; $C-O-CH_2-CH_2-N$ ($C_2H_5$, $C_2H_5$) | ۱ | کوتاه |
| تتراکائین (پونتوکائین) | $HN-$ ($C_4H_9$) ; $C-O-CH_2-CH_2-N$ ($CH_3$, $CH_3$) | ۱۶ | طولانی |
| بنزوکائین | $H_2N-$ ; $C-O-CH_2-CH_3$ | کاربرد تنها در سطوح | |
| **آمیدها** | | | |
| لیدوکائین (گزیلوکائین) | $CH_3$, $CH_3$ ; $NH-C-CH_2-N$ ($C_2H_5$, $C_2H_5$) | ۴ | متوسط |
| مپی‌واکائین (کاربوکائین، ایزوکائین) | $CH_3$, $CH_3$ ; $NH-C$ ; $N-CH_3$ | ۲ | متوسط |
| بوپی‌واکائین (مارکائین) لووبوپی‌واکائین (کیروکائین) | $CH_3$, $CH_3$ ; $NH-C$ ; $N-C_4H_9$ | ۱۶ | طولانی |

جدول ۱-۲۶ ساختمان و خواص بعضی از داروهای بی‌حس‌کننده موضعی آمیدی و استری[1] (ادامه)

| ساختار | قدرت (پروکایین = ۱) | طول اثر |
|---|---|---|
| روپی‌واکائین (ناروپین) | ۱۶ | طولانی |
| آرتی‌کائین | nf[2] | متوسط |

۱. سایر انواع شیمیایی در دسترس عبارتند از: اترها (پراموکسین)، کتون‌ها (دیکلونین)، و مشتقات فنی‌تیدین (فناکائین)

۲. یافته‌ای وجود ندارد.

در صورتی که غلظت باز و اسید کونژوگه برابر باشد بخش دوم سمت راست خارج شده و $\log 1 = 0$ و معادله بصورت زیر می‌شود:

$pK_a = pH$ (اسیدکونژوگه شده = باز در محل)

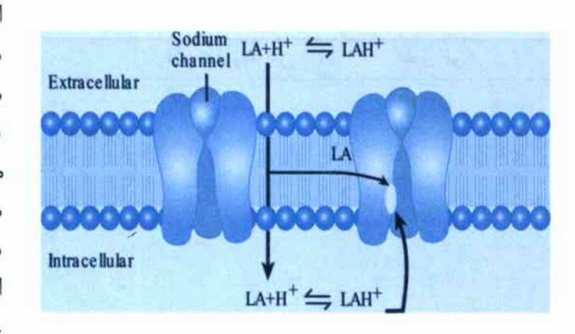
بنابراین $pK_a$ به عنوان راه مؤثر جهت بررسی تمایل ترکیبات به حضور در اشکال باردار و غیرباردار مطرح می‌شود. برای مثال $pK_a$ کمتر افزایش درصد گونه‌های غیرباردار در pH را سبب می‌شود. با توجه به اینکه $pK_a$ بی‌حس کننده‌های موضعی در محدوده ۹-۷/۵ می‌باشد، اشکال باردار، کاتیونیک در pH فیزیولوژیک تشکیل می‌شوند. یک استثنا در این مورد بنزوکائین می‌باشد که $pK_a$ در حدود ۳/۵ داشته و بنابراین در شرایط نرمال به صورت باز غیر یونیزه موجود می‌باشد.

این جریان یونیزاسیون بسیار با اهمیت است زیرا شکل کاتیونیک در جایگاه گیرنده بسیار فعال می‌باشد. اما به هر حال داستان کمی پیچیده‌تر است زیرا جایگاه گیرنده برای بی‌حس‌کننده‌های موضعی در قسمت داخلی دهلیز کانال‌های سدیم قرار دارد و فرم باردار داروی بی‌حس‌کننده به طور ضعیفی وارد غشاهای بیولوژیک می‌شود. بنابراین شکل غیرباردار برای نفوذ به درون سلول با اهمیت است. پس از نفوذ به سیتوپلاسم تعادل منجر به تشکیل و اتصال کاتیون‌های باردار به کانال‌های سدیم شده و تولید اثرات بالینی افزایش می‌یابد. دارو همچنین ممکن است به طور جانبی از طریق آنچه که مسیر آب‌گریزی (Hydrophobic) نامیده می‌شود به گیرنده برسد (شکل ۱-۲۶). به عنوان یک نتیجه‌گیری بالینی بی‌حس‌کننده‌های موضعی هنگامی که به بافت‌های آلوده تزریق شوند کمتر مؤثر می‌باشند زیرا pH پائین خارج سلولی، شکل باردار را افزایش داده و میزان باز مورد نیاز برای انتشار از غشاء سلول کاهش می‌یابد. در مقابل افزودن باربیتورات‌ها به بی‌حس‌کننده‌های موضعی گاهی به عنوان یک راهبرد در شرایط بالینی بوده که غلظت مؤثر شکل غیریونیزه را افزایش داده و لذا شروع اثر بلوک محیطی را تسریع می‌کند.

## فارماکوکینتیک

هنگامی که بی‌حس‌کننده‌های موضعی جهت بی‌حسی موضعی، محیطی و نوروآگزیال مرکزی مصرف می‌شوند (رایج‌ترین کاربردهای بالینی) جذب سیستمیک، توزیع و حذف آنها صرفاً جهت کاهش یا پایان بخشی به اثرات آنان به خدمت گرفته می‌شود. بنابراین فارماکوکینتیک کلاسیک نسبت به درمان سیستمیک نقش کمتری را ایفا می‌کنند. لذا طول مدت بیهوشی و وخامت بالقوه عوارض جانبی، به ویژه سمیت قلبی و سیستم عصبی مرکزی همچنان با اهمیت تلقی می‌گردد.

برخی از خواص فارماکوکینتیک بی‌حس‌کننده‌های رایج آمیدی در جدول ۲-۲۶ مطرح شده است. فارماکوکینتیک




**شکل ۱-۲۶.** دیاگرام شماتیک که مسیر بی‌حس‌کننده‌های موضعی (LA) را در محل گیرنده نشان می‌دهد. بی‌حس‌کننده‌های موضعی در فضای خارج سلولی به صورت مساوی به اشکال باردار و غیرباردار حضور دارند. کاتیون‌های باردار به صورت ضعیفی وارد غشاء لیپیدی شده. بنابراین دسترسی داخل سلولی با عبور شکل غیرباردار به داخل سلولی پدید می‌آید. تعادل مجدد داخل سلولی ناشی از تشکیل گونه‌های باردار که به گیرنده در دهلیز درونی کانال‌های سدیم باند می‌شوند، تشکیل می‌شود. بی‌حس‌کننده‌های موضعی همچنین با انتشار مستقیم به طور جانبی از غشاهای مجاور (مسیر هیدروفوبیک) نیز منتشر می‌شود.

بی‌حس‌کننده‌های استری به طور کامل مطالعه نشده است که علت اصلی آن هم تجزیه سریع این داروها در پلاسماست (نیمه‌عمر حذفی آنها کمتر از ۱ دقیقه است).

**A. جذب**

جذب سیستمیک بی‌حس کننده‌های موضعی تزریق شده از محل تزریق توسط چندین فاکتور تعیین می‌شود که شامل مقادیر مصرف، محل تزریق، اتصال دارو به بافت، جریان موضعی خون به بافت، به‌کارگیری منقبض‌کننده‌های عروق (نظیر اپی‌نفرین) و خواص فیزیکی شیمیایی خود دارو می‌باشد. داروهایی که بیشتر در لیپیدها محلول‌ترند عموماً قویتر نیز می‌باشند که طول اثر طولانی‌تری داشته و زمان بیشتری جهت دستیابی به اثرات جانبی نیاز است. اتصال به پروتئین نیز طول دوره اثر را افزایش می‌دهد.

مصرف بی‌حس‌کننده‌های موضعی در قسمت‌های که عروق زیادی دارند نظیر مخاط نای یا بافت‌های که اعصاب بین دنده‌ای را احاطه می‌کنند سبب جذب سریع‌تر و افزایش سطوح خونی آن‌ها نسبت به شرایطی می‌شود که این داروها به بافت‌هایی با جریان خون کمتر نظیر چربی زیر جلد تزریق شوند. هنگامی که این دارو جهت مهار اصلی هدایت مصرف می‌شوند حداکثر سطح سرمی نسبت به خصوصیات محل تزریق متفاوت خواهد بود مثلاً برای بلوک بین‌دنده‌ای بسیار زیاد و در اعصاب سیاتیک و فمورال بسیار کم می‌باشد (شکل ۲-۲۶). هنگامی که مشخص‌کننده‌های عروقی به همراه بی‌حس‌کننده‌ها مصرف می‌شوند کاهش در جریان خون به موضع سبب کاهش جذب سیستمیک و بنابراین کاهش حداکثر سطح سرمی دارو می‌شود. این اثر بیشتر در مورد داروهای کوتاه اثر، کم قدرت و با قابلیت حلالیت کم در چربی مشهودتر است.

**B. توزیع**

۱. موضعی ــ با توجه به اینکه بی‌حس‌کننده‌های موضعی معمولاً به‌طور مستقیم به محل اندام هدف تزریق می‌شوند. لذا توزیع در این بخش نقش مهمی را در دستیابی به اثرات بالینی ایفا می‌کند. برای مثال با تزریق این دارو به فضای زیر عنکبوتیه ممکن است با مایع مغزی نخاعی (CSF) رقیق شوند و لذا الگوی توزیع مجموعه‌ای به فاکتورها وابسته است که از میان آنها وزن مخصوص CSF و حالت ایستایی بیمار مهم‌ترین آن می‌باشد. محلول‌ها به صورت هایپرباریک[1]، ایزوباریک و هایپوباریک نامیده می‌شوند که به ترتیب در فضای زیر عنکبوتیه به واسطه وزن مخصوص در شرایطی که بیمار نشسته باشد دارو به سمت پائین، بدون حرکت و یا به سمت بالا حرکت می‌کند. یک مطالعه مروری و تحلیلی ۲۵ عامل را که در توزیع دارو در فضای CSF مؤثرند را بیان می‌کند که می‌تواند به ویژگی‌های محلول دارویی، پایداری CSF، ویژگی‌های بیمار و تکنیک‌های تزریق طبقه‌بندی کرد گاهی اوقات توجهات مشابهی در بلوک محیطی و یا اپیدورال نیز در نظر گرفته می‌شود.

۲. سیستمیک ــ حداکثر سطح خونی که در طول هدایت اصلی داروی بی‌حسی به دست می‌آید به صورت خیلی جزئی با غلظت بی‌حسی موضعی و یا سرعت تزریق تحت تأثیر قرار می‌گیرد. انتقال این دارو از مدل دوبخشی تبعیت می‌کند. فاز آلفا اولیه سبب توزیع سریع در خون و بافت و اندام‌های پرخون (برای مثال مغز، کبد و قلب، کلیه) شد که با کاهش شیب به صورت لگاریتمی مشخص می‌شود. این مرحله سپس با مرحله بتا که دارو به بافت‌های با جریان خون کمتر (برای مثال عضله، روده) نفوذ می‌کند. و میزان آن به صورت خطی کاهش می‌یابد. قابلیت سمیت بی‌حس‌کننده‌های موضعی با اثر محافظتی که از

1- Hyperbaric

جدول ۲-۲۶ خصوصیات فارماکوکینتیک برخی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی

| دارو | توزیع t½ (دقیقه) | حذف t½ (ساعت) | $V_{dss}$ (لیتر) | CL (لیتر در دقیقه) |
|---|---|---|---|---|
| بوپی‌واکائین | ۲۸ | ۳/۵ | ۷۲ | ۰/۴۷ |
| لیدوکائین | ۱۰ | ۱/۶ | ۹۱ | ۰/۹۵ |
| مپی‌واکائین | ۷ | ۱/۹ | ۸۴ | ۰/۷۸ |
| پریلوکائین | ۵ | ۱/۵ | ۲۶۱ | ۲/۸۴ |
| روپی‌واکائین | ۲۳ | ۴/۲ | ۴۷ | ۰/۴۴ |

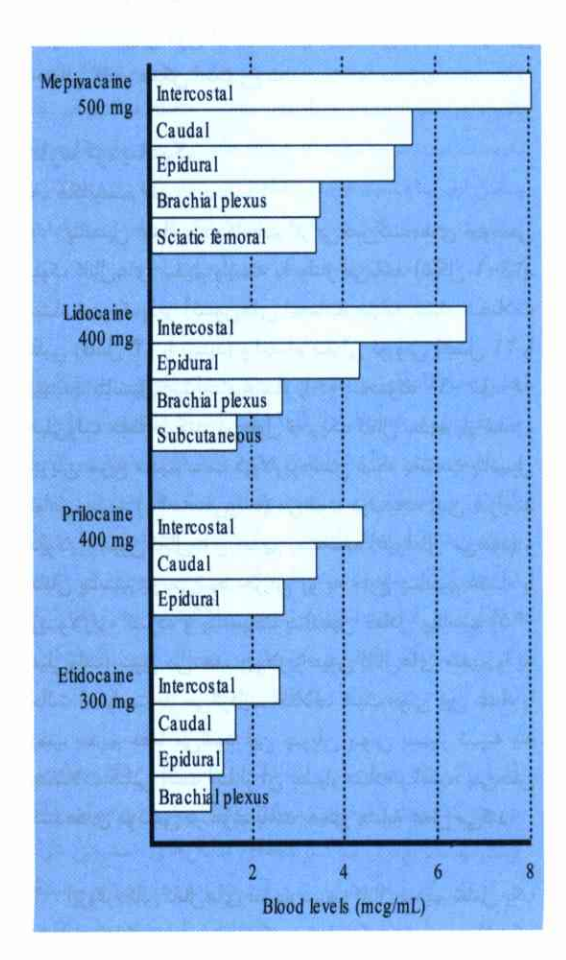
CL= کلیرانس؛ $V_{dss}$= حجم توزیع در یک وضعیت ثابت

طریق جذب ریوی فراهم می‌شود، تحت تأثیر قرار می‌گیرد و منجر به کاهش غلظت شریانی می‌گردد، اگر چه دورهٔ اثر و شدت اثر آن هنوز به اندازهٔ کافی مشخص نیست.

### C. متابولیسم و دفع

بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی، در کبد (نوع آمیدی) یا در پلاسما (نوع استری) به صورت محلول در آب تبدیل شده که در ادرار دفع می‌شوند. اگر چه داروهای بی‌حسی در اشکال غیریونیزه به راحتی از غشاء لیپیدی عبور می‌کنند، دفع ادراری اشکال خنثی بسیار اندک بوده و یا اصلاً رخ نمی‌دهد. اسیدی کردن ادرار یونیزاسیون آمین‌های بازی نوع سوم را تسریع کرده و آن را به فرم محلول در آب (شکل باردار) تبدیل می‌کند که سبب دفع سریع‌تر آن می‌شود. نوع استری بی‌حس‌کننده‌های موضعی به سرعت در خون و توسط بوتریل کولین استراز به متابولیت غیرفعال هیدرولیز می‌شوند. برای مثال نیمه‌عمر پروکائین و کلروپروکائین در پلاسما کمتر از یک دقیقه است. به هر حال افزایش غلظت در بیمارانی که فاقد هیدرولیز پلاسمایی بوده و یا هیدرولیز بسیار اندکی دارند (به علت کولین استراز غیرطبیعی پلاسما) ممکن است رخ دهد.

بی‌حس‌کننده‌های موضعی آمیدی تحت‌تأثیر بیوترانسفورماسیون پیچیده‌ای در کبد قرار می‌گیرند که شامل هیدروکسیلاسیون و N- دآلکیلاسیون توسط ایزوزیم‌های سیتوکرم p450 در کبد می‌باشد. تنوع قابل توجهی در میزان متابولیسم کبدی ترکیبات آمیدی وجود دارد که پروکائین (سریع‌تر) > لیدوکائین > مپی‌واکائین > روپی‌واکائین ≈ بوپی‌واکائین و لووبوپی واکائین (آهسته‌ترین) می‌باشد. در نتیجه سمیت ناشی از نوع آمیدی بی‌حس کننده‌های موضعی بیشتر در بیماران مبتلا به بیماری‌های کبدی رخ می‌دهد. برای مثال نیمه‌عمر حذفی لیدوکائین در بیماران مبتلا به بیماری شدید




**شکل ۲-۲۶.** مقایسه حداکثر سطح خونی چندین نوع داروی بی‌حس‌کننده موضعی به دنبال تجویز از راه‌های متنوع آناتومیک.

کبدی از ۱/۶ ساعت به بیش از ۶ ساعت می‌رسد (t۱/۲ جدول ۲-۲۶). بسیاری از سایر داروها که در بی‌هوشی به کار می‌روند توسط همان ایزوزیم‌های p450 متابولیزه شده و لذا تجویز همزمان با این داروهای رقیب ممکن است متابولیسم کبدی داروهای بی‌حس‌کننده را متوقف کند. کاهش حذف کبدی بی‌حس‌کننده‌های در بیمارانی که جریان خون کبدی کاهش یافته‌ای دارند، افزایش می‌یابد. برای مثال حذف کبدی لیدوکائین در بیمارانی که با هوشبرهای فرار (که جریان خون کبد را کاهش می‌دهند) بی‌هوش شده‌اند. نسبت به بیمارانی که با هوشبرهای وریدی بی‌هوش شده‌اند بسیار آهسته‌تر است. متابولیسم تأخیری به واسطه جریان خون کبدی ناکامل در بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلبی ممکن است رخ دهد.

## فارماکودینامیک

### A. مکانیسم اثر

۱. پتانسیل غشاء ــ مکانیسم اثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی بلوک کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ می‌باشد (شکل ۱-۲۶). غشاء تحریک‌پذیر آکسون‌های اعصاب، مشابه غشاء عضلات قلبی (فصل ۱۴ را ببینید) و اجسام سلولی نورونی (فصل ۲۱ را ببینید). پتانسیل استراحت غشاء را در محدوده ۹۰- تا ۶۰- میلی‌ولت حفظ می‌کند. در طول تحریک کانال سدیم باز شده و جریان سریع سدیم سبب دپولاریزه‌شدن غشاء به‌سمت پتانسیل تعادل سدیم (۴۰+ میلی‌ولت) می‌شود. درنتیجه این فرآیند دپولاریزاسیون کانال‌های سدیم بسته‌شده (غیرفعال می‌شود) و کانال پتاسیم باز می‌شود. جریان رو به خارج پتاسیم غشاء را رپولاریزه کرده و به‌سمت پتانسیل تعادل پتاسیم (۹۵- میلی‌ولت) سوق می‌دهد. رپولاریزاسیون کانال‌های سدیم را به حالت استراحت باز می‌گرداند. اختلاف شیب یونی بین غشاء با پمپ سدیم حفظ می‌شود. این جریان یونی بسیار شبیه به عضلات قلبی است اما از آن بسیار ساده‌تر است. بی‌حس کننده‌های موضعی در هردو بافت به‌طور مشابه عمل می‌کند.

۲. ایزوفرم‌های کانال‌های سدیم ــ هر کانال سدیم شامل یک زیرواحد آلفا که شامل منفذ مرکزی هدایت‌کننده یون می‌باشد که به زیر واحد بتا متصل است. شکل منفذدار زیرواحد آلفا جهت بروز اثرات کفایت می‌کند اما کینتیک و کانال‌های وابسته به ولتاژ با زیرواحد بتا تغییر می‌کند. تنوع کانال‌های سدیم با ثبت الکتروفیزیولوژیک مشخص شده و نهایتاً جدا شده و کلون می‌شود درحالی‌که آنالیز موتاسیونی امکان تحلیل اجزاء ضروری محل‌های اتصال بی‌حس‌کننده‌های موضعی را نشان می‌دهد. ۹ عضو از خانواده کانال‌های سدیم پستانداران شناسایی شده است که به‌صورت $Na_V$ ۱/۹ ـ $Na_V$ ۱/۱ طبقه‌بندی می‌شود که نماد شیمیایی بیانگر یون، نمایه زیر نوشته شده بیانگر تنظیم‌کننده فیزیولوژیک (در این مورد ولتاژ) و عدد اولیه آن بیانگر ژن و عدد بعدی بیانگر ایزوفرم خاص آن کانال می‌شود.

۳. بلوک کانال ــ توکسین‌های بیولوژیک نظیر باتراکوتوکسین، اکونیتین، وراتریدین و برخی از سموم عقرب به گیرنده‌ها متصل شده و از فعال شدن آن پیشگیری می‌کنند. که سبب طولانی شدن جریان سدیم رو به داخل کانال‌های سدیم و دپولاریزاسیون پتانسیل استراحت می‌شود. توکسین دریایی تترودوتوکسین (TTX) و ساکسی توکسین اثرات بالینی بسیار مشابهی با بی‌حس‌کننده‌های موضعی دارند (برای مثال بلوک هدایت بدون تغییر در پتانسیل استراحت) اما برخلاف بی‌حس‌کننده‌های موضعی محل اتصال آنها نزدیک سطح بیرون سلول است، حساسیت این کانال‌ها به TTX متفاوت است و طبقه‌بندی بر اساس حساسیت فارماکولوژیک اهمیت فیزیولوژیک و درمانی بسیار زیادی دارد شش کانال از کانال‌های مذکور به مقادیر نانرمولار این بیوتوکسین (TTX-S) حساسند در حالی که سه کانال دیگر (TTX-R) مقاومند. از کانال‌های مقاوم، $Na_V$ ۱/۹ و $Na_V$ ۱/۸ به نظر می‌رسد که انحصاراً در گیرنده‌های درد در ریشهٔ پشتی بیان می‌شوند، که احتمال اینکه این زیرگروه اختصاصی از گیرنده‌ها از نظر تکاملی مورد هدف قرار گیرند را بیشتر می‌کند. از نظر تئوری ضددردی که اینچنین دقیق بتواند عمل کند، به صورت بالقوه، اثر ضددردی مناسبی می‌تواند فراهم کند، زیرا عوارض جانبی عمده آن که در اثر بلوک غیراختصاصی کانال‌های سدیم به وجود می‌آید، محدود می‌گردد.

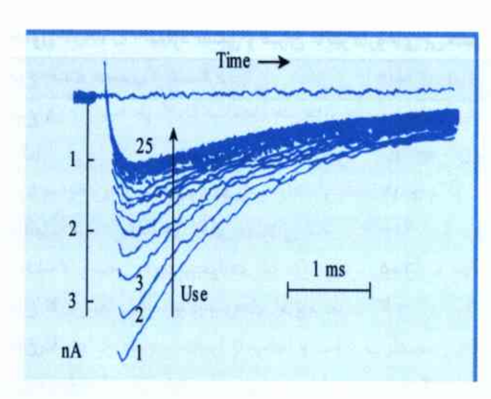
هنگامی که غلظت بی‌حس کننده‌های موضعی برای بکارگیری در فیبر عصبی زیاد شود، آستانه تحریک افزایش یافته، هدایت ایمپالس‌ها کند شده و میزان افزایش پتانسیل عمل کاهش می‌یابد. دامنه پتانسیل عمل کاهش می‌یابد و در نهایت توانایی ایجاد یک پتانسیل عمل به طور کامل متوقف می‌شود. این اثرات پیشرونده از اتصال بی‌حس کننده‌های موضعی به کانال‌های سدیم بیشتر و بیشتر پدید می‌آید. در صورتی که جریان سدیم بیش از طول بحرانی عصب مهار شود، پیشرفت این مهار بیش از آن غیر ممکن است. در اعصاب میلینه به قطر طول بحرانی دو یا سه گره رانویه می‌باشد. در دوزهای حداقل مورد نیاز برای بلوک پتانسیل عمل تغییر معنی‌داری نمی‌کند.

بلوک کانال سدیم توسط بی‌حس‌کننده‌های موضعی هم وابسته به ولتاژ و هم وابسته به زمان است. در کانال‌هایی که در حالت استراحت قرار دارند و پتانسیل غشاء منفی‌تر است. نسبت به کانال‌های فعال (حالت باز) و کانال‌های غیرفعال که پتانسیل غشاء مثبت است، تمایل بسیار کمتری به بی‌حس کننده‌های موضعی دارند (شکل ۱۰-۱۴ را ببینید). بنابراین اثر غلظت دارو در آکسون‌هایی که به شدت فعال می‌شوند نسبت به فیبرهای در حال استراحت بسیار بیشتر است (شکل ۳-۲۶). بین پتانسیل‌های عمل موفقی، بخشی از کانال‌های سدیم که از بلوک ناشی از داروهای بی‌حسی خارج می‌شوند (شکل ۱۰-۱۴ را ببینید)، بهبود ناشی از بلوک ناشی از دارو ۱۰ تا ۱۰۰۰ بار آهسته‌تر از بهبود کانال‌ها از غیرفعال شدن طبیعی (که در غشاء قلبی در شکل ۴-۱۴ نشان داده شده است) می‌باشد. بنابراین دوره تحریک‌ناپذیری بسیار طولانی‌تر بوده اعصاب پتانسیل عمل کمتری را نشان می‌دهند.

افزایش کلسیم خارج سلولی تا حدودی اثر بی‌حس‌کننده‌های موضعی را خنثی می‌کند، زیرا کلسیم سبب افزایش پتانسیل سطحی غشا (که تمایل کمی به ماندن در حالت استراحت دارد) می‌شود. در مقابل افزایش پتاسیم خارج سلولی پتانسیل غشاء را دپولاریزه کرده و سبب ایجاد حالت غیرفعال شده که اثرات بی‌حس‌کننده را افزایش می‌دهد.

۴. سایر اثرات ـــ بی‌حس‌کننده‌های موضعی که به طور رایج استفاده می‌شوند با تمایل کم و ویژگی ضعیفی به کانال‌های سدیم متصل می‌شوند و چندین جایگاه دیگر نیز وجود دارد که تمایل آنها برای اتصال به داروهای بی‌حس‌کننده موضعی مشابه کانال‌های سدیم است. بنابراین در غلظت‌های مشخص بالینی بی‌حس‌کننده‌های موضعی کانال‌های بی‌شمار دیگری (برای مثال کلسیم و پتاسیم)، آنزیم (برای مثال آدنیلات سیکلاز، کراتینین آسیل کارنیتین ترانس لوکاز) و گیرنده‌ها (برای مثال N-متیل D- آسپارتات [NMDA]، جفت‌شونده با پروتئین G، $5\text{-HT}_3$، نوروکینین -۱ [گیرنده ماده p]) را فعال می‌کنند. نقشی که چنین اثرات فرعی در دستیابی به بی‌حسی موضعی ایفا می‌کند به نظر بسیار مهم باشد اما به اندازه کافی شناخته شده نیست. علاوه بر این تداخل با این مکان‌های فرعی احتمالاً در تفاوت‌های بین بی‌حس‌کننده‌های موضعی از نظر اثرات بی‌حسی (برای مثال تفاوت در بلوک) و میزان سمیت و میزان قدرت این داروها مؤثر خواهد بود.

اثرات بی‌حس‌کننده‌هایی که در گردش خون حضور دارند در




**شکل ۳-۲۶.** اثر فعالیت مکرر بر بلوک جریان سدیمی تولید شده از یک داروی بی‌حسی موضعی در اکسون میلینه. یک سری ۲۵ تایی از پالس‌های استفاده شده و جریان‌های سدیمی حاصله، در کنار هم نشان داده شده است. توجه نمایید که جریان حاصل از پالس‌ها به سرعت از پالس اول تا بیست و پنجم کاهش می‌یابد. یک دوره طولانی از استراحت به دنبال فعالیت، باعث بهبود بلوک می‌شود ولی بلوک را می‌توان با یک سری ایمپالس دیگر مجدداً برقرار نمود.

چنین جایگاه‌های متنوعی ممکن است موجب بروز اثرات متنوعی شود. که برخی از آنها نظیر کنترل درد بسیار مفید نیز می‌باشند. برای مثال شواهدی وجود دارد که پیشنهاد می‌کند که کاهش پاسخ استرس و بهبود وقایع پیش از جراحی که در بی‌حسی‌های اپیدورال ایجاد می‌شود ناشی از عملکرد این دارو در مهار کانال سدیم است. داروهای بی‌حسی موجود در خون با اثرگذاری بر فرآیند انتهار، تجمع پلاکت‌ها به نظر اثرات آنتی‌ترومبوتیک دارند، همچنین بر جریان خون کوچک[1] و تعدیل التهاب هم مؤثر می‌باشند.

**B. ویژگی‌های ساختار ـ فعالیت بی‌حس‌کننده‌های موضعی**

بی‌حس‌کننده‌های موضعی بسیار لیپوفیل و کوچک، میزان تداخل بیشتر وَ سریع‌تری با گیرنده‌های کانال‌های سدیمی دارند. همان‌طور که قبلاً عنوان شد قدرت این داروها همبستگی مستقیمی با حلالیت در چربی آنها دارد. لیدوکائین، پروکائین و مپی‌واکائین حلالیت در آب بسیار زیادی نسبت به تتراکائین، بوپی‌واکائین و روپی‌واکائین دارند. داروهای اخیر بسیار قویتر بوده و مدت اثر طولانی‌تر در عمل بی‌حسی موضعی دارند. این بی‌حس‌کننده‌های موضعی طولانی اثر همچنین به‌طور

1- Microcirculation

جدول ۳-۲۶ اندازه نسبی و میزان تأثیر داروهای بی‌حسی موضعی بر انواع رشته‌های عصبی

| نوع رشته عصبی | عملکرد | قطر (μm) | میلین‌زایی | سرعت هدایت (m/s) | حساسیت به بلوک |
|---|---|---|---|---|---|
| نوع A | | | | | |
| آلفا | پروپریوسپسیون[1]، حرکتی | ۲۰-۱۲ | سنگین | ۱۲۰-۷۰ | + |
| بتا | لمس، فشار | ۱۲-۵ | سنگین | ۷۰-۳۰ | ++ |
| گاما | دوک‌های عضلانی | ۶-۳ | سنگین | ۳۰-۱۵ | ++ |
| دلتا | درد، حرارت | ۵-۲ | سنگین | ۲۵-۵ | +++ |
| نوع B | پیش‌عقده‌های اتونوم | ۳> | سبک | ۱۵-۳ | ++++ |
| نوع C | | | | | |
| ریشه پشتی | درد | ۱/۲-۰/۴ | ندارد | ۲/۳-۰/۵ | ++++ |
| سمپاتیک | پس عقده‌ای | ۱/۳-۰/۳ | ندارد | ۲/۳-۰/۷ | ++++ |

گسترده‌ای به پروتئین‌ها متصل شده و می‌توانند با سایر داروهای متصل به پروتئین از این جایگاه‌های اتصال جدا شوند. در بیمارانی که از داروهای بی‌حسی موضعی در چشم استفاده می‌کنند (برای مثال بوپی‌واکائین) ایزومر R(+) معمولاً به میزان اندکی قویتر از ایزومر S(-) (لووبوپی واکائین) می‌باشد.

**C. فاکتورهای نورونی مؤثر در بلوک**

۱. بلوک متمایز ــ از آنجائی که بی‌حس‌کننده‌های موضعی قادر به مسدود کردن تمام اعصاب می‌باشند، اثرات آن‌ها محدود به از دست رفتن حس در محل ایجاد تحریک دردناک نمی‌باشد. با تکنیک نوروآگزیال (نخاعی یا اپیدورال) فلج حرکتی ممکن است منجر به فلج تنفسی و فلج عصب اتونوم منجر به افت فشارخون شود. اگر چه که فلج حرکتی ممکن است در طول جراحی مطلوب باشد اما ممکن است در سایر شرایط نامطلوب تلقی شود. برای مثال ضعف حرکتی که به دنبال مصرف بی‌حسی اپیدورال در طول دوره وضع حمل ایجاد می‌شود، ممکن است توانایی بیمار وضع حمل (برای مثال push) در طول خروج نوزاد را کاهش دهد. به طور مشابه هنگامی که به منظور ضددردی پس از جراحی به کار می‌روند، ضعف ایجاد شده ممکن است در توانایی راه رفتن بدون همراه اختلال ایجاد نموده و خطر زمین خوردن را افزایش دهد. در عین حال بلوک اتونوم ممکن است با عملکرد مثانه تداخل ایجاد نموده که سبب احتباس ادرار شده و نیاز به کاتتریزاسیون مثانه می‌باشد. این موضوعات به ویژه در برنامه‌ریزی برای تعداد بیمار عمل شده (به طور همزمان در یک روز) مشکل ساز است، که این خود شاخصی برای افزایش حداکثری درصد بیماران ویزیت شده برای جراحی به حساب می‌آید.

۲. حساسیت ذاتی فیبرهای عصبی ــ فیبرهای عصبی در حساسیت خود به بلوک ناشی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی متفاوت می‌باشند. آنچه که به طور سنتی فکر می‌شد و امروزه نیز عنوان می‌شود این است که بی‌حس کننده‌های موضعی به طور ترجیحی فیبرهای با قطر کوچکتر را ابتدا مسدود می‌کنند، زیرا این فیبرها به طور غیرفعال پیام الکتریکی ایجاد شده را در فواصل کوتاه‌تری انتشار می‌دهند. اما بخش متفاوتی از فیبرهای بزرگتر پیش از اجزاء فیبرهای کوچک‌تر بلوک می‌شوند. فیبرهای پیش از فیبرهای بدون میلین (به همان میزان قطر) بلوک می‌شوند. برایم ثال فیبرهای پیش‌عقده‌ای نوع B پیش از فیبرهای کوچک C غیرمیلینه که مسئول انتقال پیام درد می‌باشند مهار می‌شوند (جدول ۳-۲۶).

عامل مهم دیگری که بر متمایز ساختن بلوک تأثیرگذار است، از مکانیسم وابسته به وضعیت و حالت داروهای بی‌حس‌کننده ناشی می‌شود. بلوک ناشی از این داروها با دفعات زیاد دپولاریزاسیون بیشتر می‌شود. فیبرهای حسی (درد) سرعت تحریک زیاد و دوره پتانسیل عمل طولانی دارند. فیبرهای حرکتی سرعت آهسته‌تری داشته و طول دوره پتانسیل عمل کوتاهتری دارند. فیبرهای نوع A دلتا و فیبرهای نوع C در انتقال با فرکانس بالا پیام درد شرکت می‌کنند این ویژگی باعث می‌شود تا بلوک این فیبرها زودتر و با غلظت کمی از داروهای بی‌حس‌کننده رخ دهد. با توجه به اهمیت موضوع پتانسیل عمل در اثرات این داروها، در مطالعاتی که خارج از محیط فیزیولوژیک برای ارزیابی قابلیت هدایت ذاتی اعصاب پس از بلوک با بی‌حس‌کننده‌های موضعی صورت می‌گیرد، تفسیر نتایج باید محتاطانه انجام شود.

1- Proprioception

۳. ترتیب آناتومیکی ــ علاوه بر تأثیرپذیری ذاتی اعصاب به بلوک ناشی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی، سازماندهی آناتومیکی دسته‌های اعصاب محیطی نیز بر حساسیت این اعصاب به داروهای بی‌حس‌کننده تأثیر می‌گذارد. بر اساس اینکه فیبرهای حسی عصبی بایستی به تنه عصب متصل شود، شخص می‌تواند پیش‌بینی نماید که هستهٔ مرکزی حاوی فیبرهای حسی می‌باشد که اغلب جایگاه‌های دیستال را عصب‌دهی می‌نماید. بی‌حس‌کننده‌ها خارج از دسته‌های اعصاب قرار داده می‌شوند، بنابراین ابتدا فیبرهای پروگزیمال موجود در قسمت بیرونی دسته‌ها را بلوک می‌کنند و بلوک حسی پس از عبور از اعصاب پروگزیمال به اعصاب دیستال می‌رسد.

## ■ فارماکولوژی بالینی بی‌حس‌کننده‌های موضعی

بی‌حس‌کننده‌های موضعی می‌توانند در قسمت‌های معینی از بدن سبب ضددردی بسیار مؤثری شوند. معمول‌ترین راه تجویز شامل مصرف موضعی (برای مثال مخاط بینی، لبه‌های زخم [در محل برش])، تزریق در انتهای اعصاب محیطی (اینفیلتراسیون محیطی) و تنه اعصاب اصلی موجود در تنه (بلوک) و تزریق به فضای اپیدورال و زیر عنکبوتیه موجود در طناب نخاعی (شکل ۴-۲۶).

### ویژگی‌های بلوک از نظر بالینی

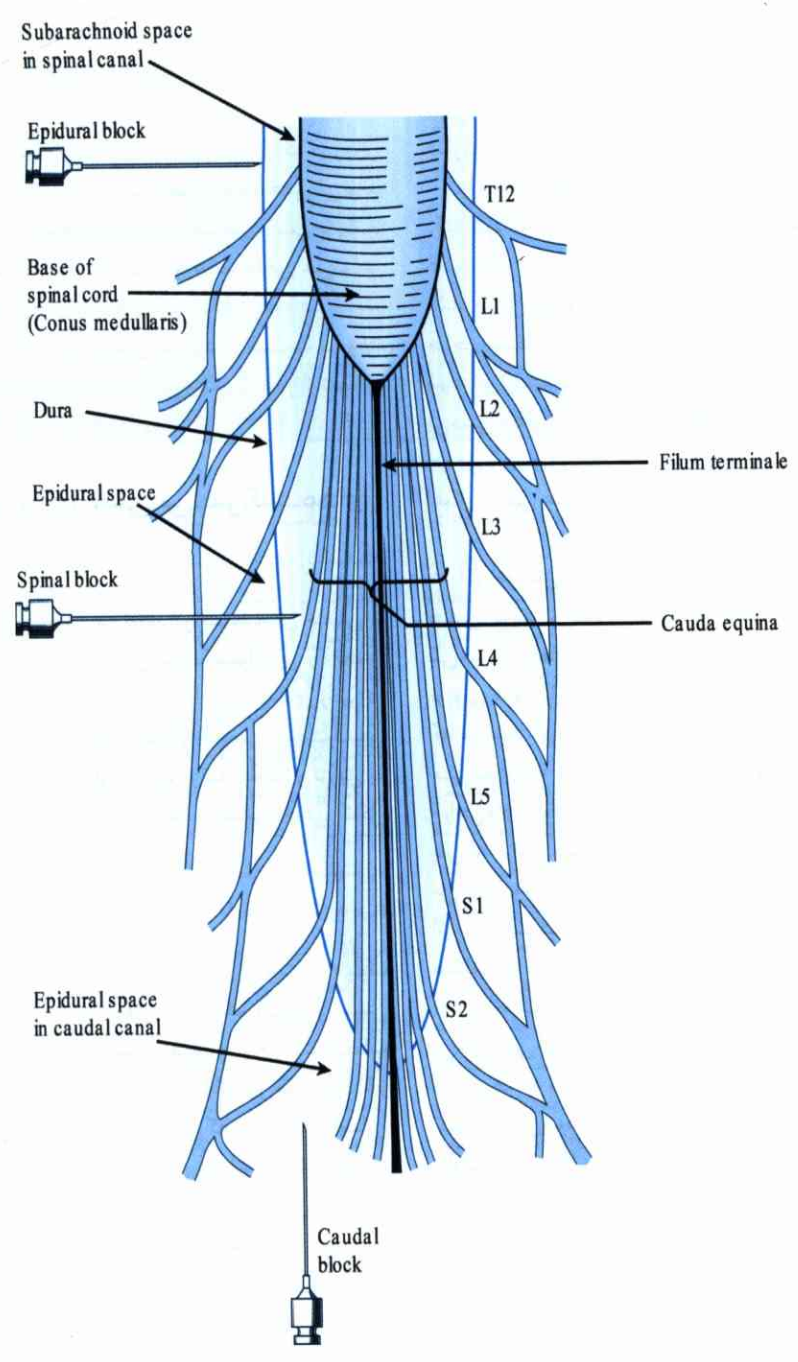
در شرایط بالینی به طور کلی یک ترتیبی از تغییرات اجزاء بلوک وجود دارد که به ترتیب با انتقال سمپاتیک شروع و سپس اعصاب مربوط به دما، درد، لمس دقیق و در نهایت اعصاب حرکتی درگیر می‌شوند. این موضوع به سادگی در طول دورهٔ آغاز بی‌حسی نخاعی احساس می‌شود، جائی که تفاوت درک فضایی با کیفیت‌های گوناگون قابل تشخیص می‌باشد، بخش‌هایی که بیشترین تأثیر را می‌پذیرند بیشترین انتشار درماتومی (اعصاب رسیده از مغز) را دارا می‌باشند. بنابراین، از دست دادن حس سرما (اغلب با اسفنج الکلی مرطوب اندازه‌گیری می‌شود) به صورت مشخصی دو سگمان بالاتر از سطح ضددردی که با سنجاق چک می‌شود، خواهد بود و برعکس به صورت مشخصی دو سگمان پایین‌تر از تشخیص لمس دقیق می‌باشد. به هر حال به دلیل توجهات آناتومیکی که پیش‌تر در مورد تنه اعصاب محیطی بیان شد شروع اثر در بلوک محیطی بسیار متغیر بوده و تضعیف اعصاب حرکتی پروگزیمال ممکن است سریع‌تر از حواس دیستال صورت پذیرد. به علاوه محلول‌های بی‌حس‌کننده عموماً در اطراف دسته‌های عصبی قرار نمی‌گیرند و گسترش طولی و نفوذ شعاعی به تنه اعصاب کاملاً به صورت پراکنده صورت می‌گیرد.

با توجه به سطوح متفاوت در بلوک عصبی، این موضوع باید دقت شود که برای یک بی‌حسی جراحی موفق، ممکن است علاوه بر از بین بردن درد، نیاز به از بین بردن حس لامسه نیز باشد، ممکن است بعضی از بیماران با احساس لمس در طول جراحی مضطرب شوند و اغلب از اینکه پروسه جراحی دردناک شود، می‌ترسند. به علاوه، علیرغم اینکه ممکن است چگونگی بی‌حسی متفاوت باشد، با تکنیک‌های مرسوم فعلی که بی‌حسی جراحی را در بیمار القاء می‌کنند، بی‌حسی بدون از دست دادن اعمال حرکتی غیرممکن است.

#### A. اثر افزایش منقبض‌کننده‌های عروق

چندین مزیت از افزودن داروهای منقبض‌کننده عروقی به بی‌حس‌کننده‌های موضعی به دست می‌آید. نخست جذب نورونی دارو افزایش می‌یابد زیرا غلظت بسیار زیاد و پایدار دارو که می‌تواند دوره طولانی اثر بلوک‌کنندگی را پدید آورد، ایجاد می‌شود که ممکن است به اندازه کافی بی‌حسی برای جراحی‌های طولانی‌تر ایجاد کنند و همچنین کنترل درد در دوره پس از جراحی بیشتر می‌شود و نیاز به بی‌حسی عمومی کمتر می‌شود. دوم حداکثر سطح پلاسمایی کاهش می‌یابد و خطر بروز اثرات توکسیک سیستمیک کاهش می‌یابد، علاوه بر این هنگامی که در بی‌حسی نخاعی مورد مصرف قرار گیرد اپی‌نفرین نه تنها به دلیل اثر منقبض‌کنندگی عروق سبب افزایش دوره بی‌حسی می‌شود بلکه با اثرگذاری بر گیرنده پس سیناپسی $\alpha_2$ آدرنرژیک که در طناب نخاعی قرار دارند سبب ایجاد اثرات ضددردی می‌شود. تشخیص این ویژگی‌های منجر به استفاده از کلونیدین، یک داروی آگونیست $\alpha_2$ به عنوان درمان کمکی و همزمان با بی‌حس‌کننده‌های موضعی.

متقابلاً تزریق اپی‌نفرین اثرات ناخواسته‌ای هم به همراه دارد. افزودن اپی‌نفرین به محلول‌های بی‌حس‌کننده می‌تواند قابلیت نوروتوکسیتی بی‌حس‌کننده‌های موضعی مورد استفاده در بی‌حسی نخاعی و محیطی را افزایش دهند. علاوه بر این از مصرف منقبض‌کننده‌های عروقی در قسمت‌هایی که عروق کولترال کمتری دارند (مثلاً انگشتان) بایستی اجتناب نمود اگر چه که این مفهوم هنوز مورد بحث می‌باشد.




**شکل ۴-۲۶.** نمایی شماتیک از مکان تزریق بی‌حس‌کننده‌های موضعی در داخل و اطراف کانال نخاعی. تزریق بی‌حس‌کننده‌های موضعی در نواحی اکسترادورال، با عنوان بلوک اپی‌دورال (یا کودال) شناخته می‌شود. چنین تزریقاتی حوالی اعصاب محیطی به عنوان بلوک حول عصب[1] (مانند بلوک پاراورتبرال)، خوانده می‌شود. نهایتاً آنکه تزریقات داخل فضای ساب‌آراکنوئید (به معنای دیگر مایع مغزی ـ نخاعی)، با عنوان بلوک نخاعی شناخته می‌شوند.

1- perineural

### B. مصرف عمدی بی‌حس‌کننده‌های موضعی به صورت سیستمیک

اگرچه که مبنای استفاده از این داروها دستیابی به بی‌حسی در یک قسمت محدودشده‌ای از بدن می‌باشد اما گاهی اوقات این دارو به‌صورت سیستمیک تجویز می‌شود تا از مزایای آن در سرکوب فرآیند درد بهره‌برداری شود. به علاوه جهت مستند نمودن کاهش در نیاز به داروهای بی‌حسی و دردهای پس از جراحی، تجویز سیستمیک این داروها تا حدودی در درمان دردهای مزمن مؤثر بوده است و این اثرات ممکن است دوره اثر بی‌حسی را طولانی‌تر کند. دستیابی به کنترل درد با تجویز سیستمیک داروی بی‌حس‌کننده موضعی به نظر می‌رسد که حداقل تا حدودی ناشی از سرکوب تخلیه نابه‌جا و غیرطبیعی، اثری که در غلظت‌های بیش از مورد نیاز برای بی‌حس کنندگی موضعی دیده می‌شود، می‌باشد. و در نتیجه این اثرات را می‌توان بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی که ناشی از نقص در کنترل هدایت اعصاب، ایجاد نمود. افزایش درجه‌بندی شده دوز داروهای سیستمیک به‌نظر می‌رسد که اثرات زیر را به دنبال خواهد داشت ۱) غلظت‌های کم ممکن است به طور ترجیحی تولید ایمپالس‌های نابه‌جا در اعصاب محیطی آسیب دیده را کاهش دهد ۲) غلظت متوسط حساسیت مرکزی را کاهش می‌دهد که فواید بالینی بی‌حس‌کننده را بیان می‌کند ۳) غلظت‌های بالاتر سبب بی‌حسی عمومی شده و ممکن است سبب سمیت‌های جدی شود.

## سمیت

سمیت بی‌حس کننده‌های موضعی از دو فرآیند مجزا منشأ می‌گیرند: ۱) اثرات سیستمیک به دنبال تزریق غیرعمدی به داخل عروق یا جذب دارو از محل تجویز ۲) نوروتوکسیتی ناشی از اثرات موضعی تولید شده در تماس مستقیم با نورون‌ها.

### A. سمیت سیستمیک

دوزی از بی‌حس‌کننده موضعی که جهت بی‌حسی اپیدورال یا بلوک محیطی مصرف می‌شود جهت ایجاد اثرات سمی بالینی و یا حتی مرگ کفایت می‌کند. جهت کاهش خطر، حداکثر دوز توصیه شده برای هر دارو و برای هر کاربرد منتشر شده است. مفهوم این بخش بیان می‌کند که جذب از محل تزریق بایستی به درستی با متابولیسم هماهنگی داشته باشد تا از سطوح سرمی سمی پیشگیری کند. به هر حال این توصیه نه تنها به ویژگی‌های بیمار و یا فاکتورهای خطر همزمان توجهی ندارد همچنین نقش بلوک عصبی محیطی که اثر معنی‌داری در میزان جذب سیستمیک دارد را درنظر نمی‌گیرد (شکل ۲-۲۶). اغلب اینها در حمایت از سمیت ناشی از تزریق غیرعمدی دارو به عروق (گاهی در شریان ولی اغلب در ورید) با شکست مواجه می‌شوند.

۱. سمیت CNS ــ تمام بی‌حس‌کننده‌های موضعی توانایی ایجاد آرامبخشی، احساس سبکی در سر، اختلالات شنوایی و بینایی، و بی‌قراری را که حاصل غلظت زیاد پلاسمایی ناشی از جذب سریع و یا تجویز غیرعمدی داخل عروقی می‌باشد را دارا هستند. نخستین علامت مسمومیت با بی‌حس‌کننده‌ها بی‌حسی زبان و مزه فلزی در دهان می‌باشد. در غلظت‌های بیشتر نیستاگموس و توئیچ عضلانی و به دنبال آن تشنجات تونیک ـ کلونیک نیز رخ می‌دهد. بی‌حس‌کننده‌های موضعی به طور مشخص سبب سرکوب مسیر مهاری قشری شده بنابراین امکان فعالیت مسیر نورونی تحریکی را فراهم می‌کند. این مراحل گام به گام تحریک نامتعادل (برای مثال فعالیت صرعی) سپس با سرکوب عمومی CNS دنبال می‌شود. به هر حال این الگوی کلاسیک سمیت در مطالعات افراد داوطلب مشخص شده است (که به جهت مسائل اخلاقی با دوزهای کم بررسی شدند) و همچنین با دوزهای درجه‌بندی شده در مدل‌های حیوانی بررسی شده است. هرگونه تغییر در چنین الگویی کلاسیک در سمیت‌های بالینی رایج بوده و ناشی از فاکتورهای میزبان که شامل آسیب‌پذیری، بی‌حسی تجویز شده خاص، مصرف داروهای همزمان و میزان افزایش سطح سرمی دارو می‌باشد. در مطالعه مروری اخیر موارد بالینی سمیت قلبی ناشی از بی‌حس‌کننده‌های در ۱۸ درصد بیمار بیشتر از علائم سمیت عصبی گزارش شد.

هنگامی که دوزهای زیادی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی مورد نیاز باشد (برای مثال برای بلوک عصب محیطی و یا انفیلتراسیون موضعی در جراحی پلاستیک) پیش‌درمانی با بنزودیازپین‌های تزریقی (برای مثال دیازپام و میدازولام) تا حدودی اثرات پروفیلاکسی در برابر سمیت عصبی ناشی از بی‌حس‌کننده موضعی خواهد داشت. اما این پیش‌درمانی اثرات کمی بر سمیت قلبی ـ عروقی به ویژه در مواردی که دوزهای زیاد محدودکننده حیات باشد، خواهند داشت. یک نکته تجویز انفوزیون پروپوفول یا بیهوش‌کننده‌های عمومی مسئول ۵ تا ۱۰ مورد از موارد سمیت‌های قلبی ـ عروقی اشاره شده در مطالعه موردی فوق می‌باشد.

در صورت بروز تشنج، پیشگیری از هایپوکسمی و اسیدوز که سمیت بی‌حس کننده را افزایش می‌دهد، بسیار بااهمیت است. انتوباسیون سریع نای ممکن است تهویه و اکسیژناسیون را

تسریع کند. همچنین پیشگیری از آسپیراسیون ریوی محتویات معده در این بیماران نیز ضروری است. تأثیر افزایش تهویه بسیار پیچیده است و نقش آن در احیاء پس از افزایش دوز بی‌حس‌کننده‌های موضعی تا حدودی متناقض است اما در صورتی که برای مقابله با اسیدوز متابولیک مصرف شود فوایدی دیگری نیز خواهد داشت. تشنج ناشی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی بایستی به سرعت کنترل شود. انجمن بی‌حسی موضعی آمریکا داروهای بنزودیازپینی را به عنوان داروی خط اول (برای مثال میدازولام ۳٪ تا ۶٪ میلی‌گرم در کیلوگرم) را بدین منظور توصیه می‌کند زیرا این داروها سبب پایدار ماندن شرایط همودینامیک می‌شود اما دوزهای کم پروپوفول (برای مثال ۰/۲۵ تا ۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به عنوان داروی جایگزین قابل پذیرش است. فعالیت حرکتی تشنجی را می‌توان با تجویز مسدود کننده‌های عصب ـ عضله، اگر چه که این داروها علائم CNS را کاهش نمی‌دهند، متوقف ساخت و تلاش‌ها بایستی به درمان مستقیم فعالیت ضدتشنجی معطوف شود.

۲. سمیت قلبی ـــ شایع‌ترین عارضه نگران‌کننده ناشی از تجویز بی‌حس‌کننده‌های موضعی، از اثرات آن‌ها بر هدایت و عملکرد قلبی ناشی می‌شود. در سال ۱۹۷۹ یک مقاله مروری توسط آلبرایت شش مرگ ناشی از مصرف بوپی‌واکائین و اتیدوکائین را مورد بررسی قرار داد. بررسی وی نشان داد که این داروهای بی‌حسی جدید لیپوفیلیک و قویتر، خطرات بیشتری از جهت بروز سمیت قلبی و عروقی ایجاد می‌کنند و این ایست قلبی می‌تواند به طور همزمان یا بعد از حملهٔ تشنجی رخ دهد و از همه مهم‌تر این که این اتفاق بدون اینکه، هیپوکسی و یا اسیدوز وجود داشته باشد، رخ می‌دهد. اگر چه این پیشنهاد صراحتاً مورد نقد قرار گرفت، متأسفانه تجارب بالینی بعدی، نگرانی آلبرایت را تأیید کرد و طی ۴ سال سازمان دارو و غذا (FDA) گزارش‌هایی در مورد ۱۲ مورد مرگ به دنبال استفاده از بوپیواکائین ۰/۷۵ درصد در بی‌حسی‌های اپیدورال در زایمان، دریافت نمود. اطلاعات بیشتر در رابطه با افزایش سمیت قلبی ناشی از داروهای بی‌حس‌کننده از مطالعات بالینی بر روی حیوانات به دست آمده که بیانگر این است که دوزهای بوپی‌واکائین و اتیدوکائین در دوسوم دوزهایی که سبب تشنج می‌شوند می‌توانند موجب آریتمی شوند در حالی که مرز بین سمیت قلبی و عروقی و عصبی در مورد لیدوکائین کمتر از نصف می‌باشد. در پاسخ FDA مصرف بوپی‌واکائین ۰/۷۵ درصد در بیماری‌های زنان را ممنوع کرد. به علاوه انجام مطالعات تست دوز به عنوان یک استاندارد برای داروهای بی‌حس‌کننده‌های موضعی، به همراه تجویز دارو به صورت دوزهای کوچک در دستور کار قرار گرفت.

اگر چه با کاهش غلظت بی‌حس‌کنندگی بوپی‌واکائین و تغییر در فرآیند القای بی‌حس‌کنندگی، خطر بروز سمیت قلبی را کاهش می‌یابد، تشخیص تفاوت در استرئوایزومرهای بوپی‌واکائین فرصت ساخت بی‌حس‌کننده‌های بی‌خطرتر را فراهم کند (فصل ۱ را ببینید). بررسی‌ها نشان می‌دهد که انانتیومر مخلوط راسمیک بوپی‌واکائین از لحاظ بروز سمیت قلبی برابر نیست انانتیومر S(-) مزیت بهتری از لحاظ بروز سمیت قلبی دراد که سبب فروش بهتر لووبوپی واکائین می‌شود. به دنبال آن روپی‌واکائین یک بی‌حس‌کننده ضعیف‌تر نسبت به بوپی‌واکائین، به وجود آمد. بایستی توجه داشت که اگرچه که کاهش در سمیت ایجاد شده با این ترکیبات متوسط بوده و اما تنها خطر بروز سمیت قلبی ناشی از آنان (هنگامی‌که این داروها در دوزهای زیاد برای بی‌حسی‌های وسیع‌تر مصرف می‌شوند) بسیار زیاد است.

۳. بهبود سمیت ناشی از بوپی‌واکائین ـــ اخیراً مجموعه‌ای از اتفاقات بالینی، مشاهدات غیرمترقبه، تجارب سیستماتیک و تصمیم‌های بالینی دقیق که تا حدودی ساده می‌باشند، درمان مؤثر و رایج برای سمیت قلبی را تجویز انفوزیون لیپید می‌دانند. به علاوه این درمان به نظر می‌رسد می‌تواند فراتر از درمان سمیت قلبی بوپیواکائین، در موارد سمیت مغزی یا قلبی که به وسیلهٔ هر دارویی که محلول در چربی باشد، به کار گرفته شود (نگاه کنید به جدول احیاء لیپیدی).

### B. سمیت موضعی

۱. آسیب عصبی ـــ در ابتدای موارد کاربرد این داروها در بی‌حسی نخاعی در فعالیت‌های بالینی، گزارشهای منفردی از آسیب نورولوژیک ناشی از این تکنیک، نگرانی‌ها را در مورد قابلیت نوروتوکسیک بودن این داروها افزایش داد. به دنبال آسیب ناشی از دوروکائین یک فرآورده داروئی جهت بی‌حسی موضعی نخاعی که حاوی پروکائین است توجهات اولیه به ترکیبات Vehicle این داروها معطوف شد. اما مطالعات بالینی بیانگر این است که پروکائین ۱ درصد به تنهائی آسیب‌های مشابهی در گربه‌ها پدید می‌آورد که Vehicle این آسیب‌ها را ایجاد نمی‌کند. نگرانی‌ها در مورد سمیت عصبی از اوایل دهه ۱۹۸۰ یعنی زمانی که گزارش‌ها از آسیب‌های عصبی ناشی از مصرف کلروپروکائین افزایش یافت. در چنین مواردی شواهدی وجود دارد که بی‌حس‌کننده‌های جهت مصرف در فضای اپیدورال به کار می‌روند به طور غیرعمد به قسمت اینتراتکال تزریق

می‌شوند. همان‌طور که دوز مورد نیاز برای بی‌حسی موضعی بسیار کمتر از دوز مورد نیاز بی‌حسی اپیدورال است. لذا آسیب ناشی از مواجهه بخش‌های آسیب‌پذیر زیر عنکبوتیه می‌باشد.

با تغییر در Vehicle و مصارف بالینی نگرانی‌ها در مورد سمیت مجدداً فروکش نمود، تا زمانی که یک دهه بعد سندرم دم اسبی با بی‌حسی مداوم نخاعی (CSA) گزارش گردید. برخلاف تکنیک بسیار رایج تزریق منفرد، CSA شامل قرار دادن یک کاتتر در فضای زیر عنکبوتیه بوده که امکان تکرار دوز جهت تسهیل بی‌حسی کافی و نگهداری بلوک برای مدت طولانی را فراهم می‌کند. در چنین مواردی بی‌حسی‌های موضعی به بخش محدودی از فضای زیر عنکبوتیه تجویز می‌شود. جهت گسترش بلوک و به منظور بدست آوردن بی‌حسی کافی برای جراحی چندین دوز مکرر نیز پس از آن تجویز می‌شود. به مرور زمان که بلوک کافی شد غلظت نوروتوکسیک در منطقه محدودی از قسمت کودال فضای زیر عنکبوتیه انباشته و ایجاد می‌شود. به طور غالب بی‌حس‌کننده‌ای که بیشتر در این مورد مصرف می‌شود لیدوکائین است که بسیاری از پزشکان اذعان می‌کنند که حداقل اثرات سمی را دارا می‌باشد. پس از آن گزارش‌هایی مبنی بر سمیت ناشی از لیدوکائین در مواردی که به منظور بی‌حسی اپیدورال مصرف شده و به طور غیرعمد به اینتراتکال تزریق شد، مشابه آنچه در دهه‌های اول در مورد کلروپروکائین دیده شد، مطرح گردید. وقوع آسیب نوروتوکسیک با CSA و تزریق در فضای زیر عنکبوتیه دوزهای اپی‌دورال لیدوکائین، در زمانی که دوز اضافی داروی بی‌حسی به صورت اینتراتکال داده شد، برای اثبات آسیب‌پذیری عصبی به کار گرفته شد (صرف نظر از اینکه چه داروی اختصاصی برای بی‌حسی به کار رفته باشد). با افزایش نگرانی‌ها، گزارش‌های بعدی، شواهدی از آسیب با تزریق لیدوکائین نخاعی، در بالاترین دوزی که در بالین استفاده می‌شد را نشان داد و لذا کاهش دوز ماکزیمم در دستور کار قرار گرفت. این گزارشات بالینی (و مطالعات تجربی) این مفهوم را که بی‌حس‌کننده‌های مدرن که در دوزهای غلظت بالینی تجویز می‌شوند توانایی ایجاد سمیت عصبی را ندارد، از بین برد.

مکانیسم سمیت عصبی ناشی از بی‌حس‌کننده‌های موضعی به طور گسترده‌ای در کشت سلول، آکسون‌های ایزوله و مدل‌های invivo مورد ارزیابی قرار گرفته است. این مطالعات هزاران اثر زیان‌آور نظیر نارسایی‌های هدایتی، آسیب به غشاء نشت آنزیمی، تخریب اسکلت سلولی، تجمع کلسیم داخل سلول، تخریب انتقال آکسونی، اختلال در رشد مخروط‌ها و آپوپتوز می‌باشد. نقش این عوامل و سایر فاکتورها در این آسیب بالینی مشخص نیست اما آنچه که مشخص است آسیب ناشی از بلوک کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ نیست و بنابراین اثرات بالینی و سمیت آن‌ها به هم مرتبط نیستند.

۲. علائم نورولوژیک ناپایدار (TNS) ـــ علاوه بر عوارض بسیار نادر ولی مخرب ناشی از تجویز بی‌حس‌کننده‌های موضعی که در نوروآگزیال (نخاع و اپیدورال) به وجود می‌آید، سندرمی از درد ناپایدار یا دیستزی و یا هر دو اخیراً به مصرف لیدوکائین در نخاع نسبت داده می‌شود. اگر چه این علائم با از دست دادن حس همراه نیست ضعف حرکتی و یا اختلالات مثانه و روده و درد می‌تواند بسیار شدید باشد. TNS حتی در دوزهای متوسط بی‌حس‌کننده‌ها اتفاق می‌افتد و در حدود یک‌سوم افرادی که لیدوکائین را دریافت کرده‌اند نشان داده شده است و در بعضی از پوزیشن‌های جراحی مانند لیتوتومی و در موارد بیهوشی‌های سِیّار با افزایش خطر همراه بوده است. خطر سایر بی‌حس‌کننده‌ها به صورت فاحشی با هم تفاوت دارد. برای مثال وقوع این علائم تا حدود کمی در پروکائین و مپی‌واکائین کاهش می‌یابد اما در مصرف بوپی‌واکائین، پریلوکائین و کلرو پروکائین این علائم قابل چشم‌پوشی است. علت و بروز TNS همچنان نامشخص باقی مانده است اما تفاوت عوامل مؤثر بر TNS و سمیت در حیوانات تجربی در مورد مکانیسم‌های واسطه‌ای این علائم و نقائص نورولوژیک دائمی و ماندگار، همچنان با شدت مورد بحث می‌باشد. اگر چه افزایش میزان بروز TNS در طبقه‌بندی لیدوکائین به عنوان یک داروی بی‌حس‌کننده موضعی سبب خارج کردن لیدوکائین در مصرف این تکنیک شد. اما لیدوکائین همچنان برای سایر کاربردها نظیر بی‌حسی اپیدورال مصرف می‌شود. کلروپروکائین که ابتدا به نظر می‌رسید که خواص سمی بسیار زیادی دارد امروز جهت بی‌حسی کوتاه اثر به عنوان جایگزین لیدوکائین در نظر گرفته می‌شود. لیدوکائین در ۵۰ میلیون جراحی به عنوان بی‌حس‌کننده موضعی نخاعی به خوبی استفاده شده است.

## ■ بی‌حس‌کننده‌های موضعی رایج و کاربردهای آنان

### آرتیکائین

این دارو جهت مصرف در ایالات متحده آمریکا و به منظور بی‌حسی‌های دندانی در آوریل سال ۲۰۰۰ به تصویب رسید.

## احیاء لیپیدی

بر مبنای موارد وجود سمیت قلبی ناشی از دوزهای خیلی کم بوپی‌واکائین در بیماران مبتلا به کمبود کارنتین وینبرگ[۱] پیشنهاد نمود که این اختلال متابولیکی منجر به افزایش سمیت ناشی از تجمع اسیدهای چرب در میوسیت‌های عضله قلبی می‌شود. وی فرضیه‌ای را ارائه داد که تجویز لیپید احتمالاً سمیت بوپی‌واکائین را افزایش می‌دهند اما آزمایش‌های صورت گرفته جهت اثبات این فرضیه دقیقاً عکس آن را بیان می‌کنند و لذا وی بررسی سپتیک آزمایشگاهی را آغاز نمود که به طور آشکار کارآئی امولسیون لیپیدی وریدی (ILE) جهت احیا سمیت قلبی ناشی از بوپی‌واکائین را بیان می‌کند. تأیید بالینی ۸ سال پس از گزارش‌های موجود مبنی بر احیا موفق بیماران مبتلا به ایست قلبی برگشت‌ناپذیر (ناشی از بوپی‌واکائین به علاوه مپی‌واکائین) صورت پذیرفت که فرآیند حمایتی از عملکرد قلبی (ACLS) را عنوان می‌کند چندین گزارش مشابه از احیاء موفق که به زودی پس از آن گزارش گردید، این تجربه بالینی را به سایر داروهای بی‌حس کننده مانند سمیت مغزی ناشی از لووبوپیواکائین و ریپواکائین و سمیت ایجاد شده توسط سایر ترکیبات مانند کلاپس قلبی عروقی ناشی از بوپروپیون و تاکی‌کاردی بطنی ناشی از هالوپریدول، تعمیم داد.

بررسی آزمایشگاهی بیانگر کارائی درمان اختلالات سمی (وراپامیل ـ کلومی پرامین و پروپرانولول) می‌باشد.

مکانیسمی که به واسطه آن لیپیدها مفید واقع می‌شوند به‌طور کامل مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد که عمده اثرات آن ناشی از توانایی آن در خارج کردن داروهای لیپوفیلیک از پلاسمایی آبی و بافت‌های هدف باشد که مکانیسمی که رسوب لیپیدی نامیده می‌شود. اما به هر حال گستره این استخراج به نظر نمی‌رسد جهت ایجاد علائم بالینی کافی باشد که به نظر سایر مکانیسم‌ها را برای احیای لیپیدی پیش‌بینی می‌کند. برای مثال بوپی‌واکائین نشان داده شده است که انتقال اسیدهای چرب را در غشاء داخلی میتوکندری مهار می‌کند و چربی‌ها ممکن است با غلبه بر این مهار میزان ذخیره انرژی را به میوکارد افزایش داده و یا از طریق افزایش غلظت کلسیم داخل میوسیت‌ها را افزایش دهند. اگر چه بسیاری از پرسش‌ها بدون پاسخ باقی مانده، شواهد موجود جهت تضمین تجویز لیپیدها در موارد بالینی سمیت ناشی از بی‌حس‌کننده‌ها کافی است. استفاده از آن به عنوان یک وظیفهٔ اجباری از طرف انجمن منطقه‌ای بیهوشی اعلام گردیده و تجویز لیپید در آخرین بازبینی راهنماهای ACLS برای شرایط ویژه ایست قلبی گنجانده شد. نکته مهم اینکه پروپوفول را نمی‌توان بدین منظور استفاده کرد، چرا که مقدار نسبتاً زیادی از این محلول لازم است تا درمان با لیپید صورت پذیرد و این خود می‌تواند پروپوفول را تا مقادیر کشنده افزایش دهد.

1- Advanced cardiac life support procedures

آرتیکائین در میان بی‌حس‌کننده‌های آمینو ـ آمیدی از این جهت منحصر به فرد است که به جای حلقه بنزنی گروه تیوفن دارد. همچنین یک گروه اضافی استری دارد که متابولیسم آن توسط استراز پلاسما را تسریع می‌کند (جدول ۱-۲۶). تغییر حلقه سبب افزایش لیپوفیلیسیته شده و نفوذ به بافت را افزایش می‌دهد. در حالی که قرار دادن گرده استر سبب کوتاه شدن نیمه‌عمر پلاسمائی (تقریباً ۲۰ دقیقه شده) که سبب بهتر شدن شاخص درمانی و سمیت سیستمیک کمتر می‌شود. این ویژگی‌ها سبب مصرف گسترده آن در بی‌حسی جراحی شد در حالی که به نظر می‌رسد بسیار مفید و احتمالاً بی‌خطرتر از لیدوکائین که درمان استاندارد قبلی است، می‌باشد. علیرغم این جاذبه‌های مثبت، نگرانی‌هایی در خصوص دائمی شدن پارستزی (اگر چه عارضهٔ نادری است) به میزان ۳ برابر بیشتر با آرتیکائین وجود دارد.

با این حال پریلوکائین با افزایش بروز خطر نسبی به میزان ۲ برابر بیشتر از آرتیکائین همراه است. نکتهٔ با اهمیت اینکه، این دو دارو تنها دو داروی بی‌حس کنندهٔ دندانی هستند که در محلول‌های ۴٪ فرموله شده‌اند، بقیه داروها در غلظت‌های پایین‌تری در بازار عرضه شده‌اند. به عنوان مثال ماکزیمم غلظت لیدوکائین که برای بی‌حسی دندانی مورد استفاده قرار می‌گیرد ۲٪ می‌باشد و این نکته به خوبی اثبات شده است که سمیت عصبی در طیف وسیعی به غلظت وابسته است. بر این اساس، این که ریسک خطر با تغییر فرمولاسیون بیش از خصوصیات ذاتی دارو، تغییر می‌کند، احتمال بسیار بالایی می‌باشد. در بررسی که اخیراً در مدارس دندانپزشکی آمریکا و کانادا انجام شده است، بیش از نیمی از پاسخ دهندگان عنوان کرده‌اند که از آرتیکائین ۴٪ برای بلوک عصبی فکی، مدتهاست که استفاده نکرده‌اند.

## بنزوکائین

همانگونه که پیش از این اشاره شد، لیپوفیلیسیته زیاد بنزوکائین سبب به‌کارگیری آن در بی‌حسی موضعی شد. اما علیرغم مصرف بیش از یک قرن به این هدف اما اخیراً به دلیل افزایش نگرانی‌هایی در بروز مت‌هموگلوبینمی مصرف آن محدود شد. افزایش سطح آن (مت‌هموگلوبینمی) می‌تواند ناشی از مشکلات داخلی یا مواجهه با عوامل اکسیدان خارجی و یا مواجهه طولانی مدت با مواردی نظیر بنزوکائین (یا نیترات‌ها) باشد (فصل ۱۲ را ببینید). با توجه به اینکه مت‌هموگلوبین اکسیژن را منتقل نمی‌کند افزایش سطح آن موجب بروز خطرات جدی می‌شود.

## بوپی‌واکائین

به دلیل نگرانی ناشی از سمیت قلبی بوپی‌واکائین اغلب جهت مصرف در تکنیک‌هایی که حجم زیادی از غلظت‌های بی‌حس‌کننده را نیاز دارند، نظیر بلوک عصبی محیطی یا اپیدورال برای بی‌حسی جراحی، منع شده است. در مقابل غلظت‌های نسبتاً کم (۰/۲۵٪ ≥) به طور رایج به منظور دستیابی بی‌حس‌کننده موضعی طولانی و ضددردی پس از جراحی به منظور کنترل درد استفاده می‌شود و داروهایی که از این شهرت برخوردارند، برای تسکین درد برش‌های جراحی با تزریق داروی بی‌حسی در محل مورد استفاده قرار می‌گیرند. این دارو به عنوان عامل انتخابی به منظور انفوزیون اپیدورال به منظور کنترل درد پیش از جراحی و به منظور کنترل درد زایمان مصرف می‌شود. در نهایت گزارش‌های وجود دارد که از بی‌حس‌کننده‌های نخاعی، با توجه به اندکس درمانی قابل قبول آنها در مقابل سمیت عصبی و خطر سندرم نورولوژیک گذرا، رفع اتهام می‌نماید. به‌هرحال بوپی‌واکائین در مصرف نخاعی در بیماران سرپایی و یا جراحی‌های سرپایی مناسب نیست زیرا طول دوره اثر آن ممکن است بهبود از بی‌حسی را متوقف کرده که ترخیص بیمارا را به تعویق می‌اندازد.

## کلروپروکائین

معرفی کلروپروکائین به بخش بالینی در سال ۱۹۵۱ بیانگر الگوهای اولیه داروهای آمینو ـ استر است. کلروپروکائین در موارد مورد استفاده در مشکلات زنان به عنوان بی‌حس‌کننده مصرف می‌شود. هیدرولیز سریع آن خطر سمیت عمومی یا مواجهه کشنده را کاهش می‌دهد. گزارشات مکرر از بروز آسیب‌های عصبی در مصرف اینتراتکال با دوزهای زیاد منجر به ترک و قطع مصرف آن شد. به هر حال بروز مکرر TNS، وقتی لیدوکائین به عنوان یک بی‌حس‌کننده نخاعی استفاده شد، یک خلأ ایجاد نمود که به نظر می‌رسد کلرپروکائین می‌تواند به خوبی آن را پر کند. شروع و طول دوره اثر آن کوتاه‌تر از لیدوکائین می‌باشد اما خطر بروز TNS بسیار کمتر است. اگر چه کلروپروکائین هیچگاه از ایجاد آسیب عصبی اولیه که در بی‌حسی اپیدورال اتفاق می‌افتد تبرئه نشده است، اما این موضوع به خوبی درک شده است که دوز بالای بی‌حس‌کننده موضعی، حتی قبل از اینکه به بی‌حسی نخاعی بیانجامد، قادر است آسیب نوروتوکسیک ایجاد کند. یک فرمولاسیونی امروزه در اروپا جهت بی‌حسی نخاعی عرضه می‌شود و کاربردهای خارج از دستوری در ایالات متحده آمریکا نیز دارد، البته این فرمولاسیون فاقد نگهدارنده‌های معمول است. به هر حال شواهد جهت مصرف بی‌حس‌کننده‌های نخاعی به شدت محدود می‌باشد و شواهد بسیار زیاد و تجارب زیادی جهت بررسی‌های هرچه بیشتر آن نیازمند است. علاوه بر اینکه کلروپروکائین به عنوان کاربرد در بی‌حسی نخاعی مصرف می‌شود دارو همچنین به عنوان بی‌حس‌کننده اپیدورال هم مصرف می‌شود. به ویژه در شرایطی که یک کاتتر جایگزین شده و نیاز به بی‌حسی جراحی سریع نظیر سزارین در زایمان باشد.

## کوکائین

کاربرد فعلی کوکائین به طور گسترده‌ای به بی‌حسی موضعی در جراحی‌های گوش، بینی و گلو محدود شده است، چراکه خاصیت انقباض عروقی آن می‌تواند خونریزی را کاهش دهد. حتی در این مورد، با توجه به سایر بی‌حس کننده‌هایی که با منقبض کننده‌های عروقی ترکیب شده‌اند، و نگرانی‌هایی که در مورد سمیت سیستمیک آن وجود دارد، استفاده از آن کاهش‌یافته است، به خصوص اینکه توزیع و مدیریت مواد کنترل شده، چندان راحت نمی‌باشد.

## اتیدوکائین

همزمان با بوپی‌واکائین، اتیدوکائین کاربرد محدودی دارد زیرا خواص بلوک آن محدود می‌باشد. این دارو تمایل به ایجاد بلوک متمایز و معکوس دارد (برای مثال در مقایسه با سایر بی‌حس‌کننده‌ها نظیر بوپی‌واکائین این دارو بیشتر بلوک حرکتی

ایجاد می‌کند تا بلوک حسی) که به ندرت صفت مطلوبی محسوب می‌شود.

## لووبوپی واکائین

همانگونه که پیش از این بحث شد این انانتیومر S(-) بوپی‌واکائین تا حدودی خاصیت کاردیوتوکسیک کمتری نسبت به مخلوط راسمیک دارد. این دارو کم قدرت‌تر بوده و طول دوره اثر بیشتری دارد اگر چه شدت این اثرات از لحاظ بسیار کم است و معنی‌دار نیست. مطالعات اخیر با احیاء لیپید به صورت جالبی نشان می‌دهند که به صورت بالقوه لووبوپیواکائین نسبت به روپیواکائین مزیت دارد، چرا که اولی به صورت مؤثری در جائی که گودال لیپیدی خوانده می‌شود، بهتر تقسیم می‌شود و می‌توان نتیجه گرفت که توانایی بیشتری برای بازگشت اثرات سمی که اتفاق می‌افتد دارد.

## لیدوکائین

علاوه بر جریان بروز TNS با تجویز نخاعی، لیدوکائین طول دوره اثر متوسطی دارد و به عنوان مرجع استانداردی برای مقایسه بسیاری از بی‌حس کننده‌های موضعی است.

## مپی‌واکائین

اگر چه به لحاظ ساختاری مشابه بوپی‌واکائین و روپی‌واکائین است (جدول ۱-۲۶)، مپی‌واکائین خواص بالینی مشخصی را نشان می‌دهد که با لیدوکائین قابل قیاس است. اما از جهت انقباض عروق با لیدوکائین متفاوت است و بیشتر تمایل به انقباض عروقی دارد تا اینکه متسع‌کننده عروق باشد. این ویژگی احتمالاً ناشی از دوره اثر نسبتاً طولانی آن است که به عنوان گزینه منتخب برای بلوک محیطی استفاده می‌شود. لیدوکائین ارجحیت خود بر مپی‌واکائین در بی‌حسی اپی‌دورال را حفظ کرده است، به خصوص جائی که جاگذاری روتین کاتتر، از اهمیت طول اثر طولانی‌تر راکم می‌کند. مهمتر اینکه مپی‌واکائین توسط جنین به آهستگی متابولیزه می‌شود که از این جهت گزینه نامناسبی جهت ایجاد بی‌حسی اپیدورال در طول زایمان می‌باشد، هنگامی که از مپی‌واکائین در بی‌حسی نخاعی استفاده می‌شود میزان بروز TNS نسبت به لیدوکائین کمتر خواهد بود.

## پریلوکائین

پریلوکائین در بین بی‌حس کننده‌های آمینو ـ آمیدی بیشترین کلیرانس را دارد که خطر سمیت سیستمیک آن کاهش می‌یابد. متأسفانه این مزیت تا حدودی با خاصیت آن در ایجاد مت‌هموگلوبینمی جبران می‌شود. مت‌هموگلوبینمی ناشی از آن به دلیل متابولیت اکسیدکننده آن یعنی اورتوتولوئیدن ایجاد می‌شود. به عنوان یک بی‌حس‌کننده نخاعی طول اثر پریلوکائین به میزان کمی طولانی‌تر از لیدوکائین است و اطلاعات محدودی پیشنهاد می‌کنند که خطر TNS ناشی از آن بسیار کم است. مصرف آن به عنوان بی‌حس‌کننده نخاعی در اروپا در حال افزایش است. هیچگونه فرآورده تأیید شده‌ای در ایالات متحده آمریکا وجود ندارد. همچنین هیچگونه فرآورد مناسب به منظور مصرف در بی‌حسی نخاعی (که بر روی برچسب دارو عنوان نشده باشد) وجود ندارد.

## روپی‌واکائین

روپی‌واکائین یک انانتیومر S(-) از سری هومولوگی می‌باشد که شامل بوپی‌واکائین و مپی‌واکائین بوده و با کایرالیته و گروه پروپیل در حلقه پی‌پریدین متمایز می‌شوند (جدول ۱-۲۶). سمیت قلبی اندک ناشی از آن منجر به استفاده وسیع ناشی از در ایجاد بلوک محیطی شده است. این دارو انتخاب رایج در انفوزیون محیطی در کنترل دردهای پس از جراحی و زایمانی می‌شود. اگر چه شواهدی وجود دارد که بیانگر این است که روپی‌واکائین بلوک متمایز مطلوب‌تری نسبت به بوپی‌واکائین ایجاد می‌کند اما فقدان قدرت بالینی برابر بر پیچیدگی این مقایسه افزوده است.

## املا (EMLA)

واژه فوق به منظور بیان مخلوطی از ترکیب عناصر مختلف که دمای ذوب پائین‌تری نسبت به اجزاء جداگانه خود دارند استفاده می‌شود. لیدوکائین و پریلوکائین می‌توانند با چنین مخلوطی ترکیب شوند که به صورت EMLA (مخلوط یوتکنیک بی‌حس‌کننده موضعی)[1]. این فرآورده حاوی ۲/۵ درصد لیدوکائین ۲/۵ درصد پریلوکائین است که امکان ورود داروی بی‌حسی را به کراتین پوست فراهم می‌کند و سبب بی‌حسی

1- Eutectic Mixture of Local Anesthetics

موضعی می‌شود. از این ترکیب جهت بی‌حسی در نوزادان و پیش از کاتتریزاسیون وریدی استفاده می‌شود.

## پیشرفت‌های آینده

### فرآورده‌های آهسته رهش

ایجاد بی‌حسی و یا ضددردی طولانی مدت در کنترل دردهای پس از جراحی از قدیم‌الایام با جایگزینی یک کاتتر که امکان تجویز مداوم داروی بی‌حسی را فراهم می‌نمود، امکان‌پذیر می‌شد. اخیراً تلاش‌ها جهت ساخت داروهای بی‌حسی آهسته رهش که دوره اثر طولانی‌تری را فراهم می‌کنند، متمرکز شده است. فرآورده‌های آهسته‌رهش پتانسیل زیادی از جهت کاهش خطرات سمیت سیستمیک ایجاد می‌کنند. اقدامات مقدماتی در کپسوله کردن بی‌حس‌کننده‌های موضعی به میکرسفرها، لیپوزوم‌ها و سایر میکروپارتیکل بیانگر این مفهوم است اگر چه که قابلیت سمیت بافتی همچنان لاینحل باقی مانده است.

### داروهایی با سمیت کمتر، داروهایی انتخابی‌تر

به درستی مشخص شده که سمیت عصبی ناشی از این داروها به واسطه بلوک کانال‌های سدیم وابسته به ولتاژ نیست. بنابراین اثر و سمیت بافتی با مکانیسم‌های یکسان واسطه‌گری نمی‌شود، لذا احتمال ایجاد ترکیبات با اندکس درمانی خیلی بهتر وجود دارد.

همانگونه که پیش از این بحث شد شناسایی و طبقه‌بندی خانواده کانال‌های سدیمی نورونی اهداف پژوهش‌ها را به ساخت مسدود کننده‌های کانال‌های سدیمی جدیدتر سوق می‌دهد. توزیع نورونی متفاوت این ایزوفرم و نقش منحصر به فرد آن در پیام‌رسانی درد بیانگر این است که ساخت بلوکرهای انتخابی این کانال‌ها امکان‌پذیر بوده ممکن شاخص درمانی تعدیل کننده‌های کانال‌های سدیم را افزایش دهد.

## پاسخ مطالعه مورد

در صورتی که تکنیک بی‌حسی نخاعی انتخاب شود، بوپی‌واکائین یک انتخاب مطلوب خواهد بود. این دارو به اندازه کافی طول دوره اثر داشته و تا حدودی از نظر بروز زیان‌های حاصل از آسیب عصبی و علائم ناپایدار نورولوژیک (که مهم‌ترین نگرانی در تکنیک بی‌حسی وریدی است) بی‌خطر است. اگر چه بوپی‌واکائین قابلیت بسیار زیاد سمیت قلبی دارد اما با توجه به اینکه در تجویز اینتراتکال دوز زیادی مورد نیاز نیست لذا در بی‌حسی نخاعی در این مورد نگرانی وجود ندارد. در صورتی که یک تکنیک اپیدورال به منظور جراحی استفاده شود قابلیت سمیت سیستمیک بایستی مورد توجه قرار گیرد. مصرف لیدوکائین یا مپی‌واکائین (عموماً همراه با اپی‌نفرین) بر بوپی‌واکائین (یا حتی روپی‌واکائین یا لووبوپی‌واکائین) ترجیح داده می‌شود زیرا شاخص درمانی بهتر آن‌ها با سمیت قلبی آنها در ارتباط است. اما به هر حال این داروها (لیدوکائین و مپی‌واکائین) به منظور تجویز اپیدورال و کنترل دردهای پس از جراحی که شامل تجویز بی‌حس‌کننده موضعی بسیار رقیق‌تری و با میزان کمتر می‌باشد، مصرف نمی‌شود. رایج‌ترین داروی مورد استفاده برای این هدف بوپی‌واکائین، روپی‌واکائین و لووبوپی واکائین می‌باشد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| Articaine | Septocaine |
| Benzocaine (topical) | Generic |
| Bupivacaine | Generic, Marcaine, Sensorcaine |
| Chloroprocaine | Generic, Nesacaine |
| Cocaine (topical) | Generic |
| Dibucaine (topical) | Generic, Nupercainal |
| Dyclonine (topical lozenge) | Sepacol, Sucrets, Dyclone |
| Intravenous lipid emulsion for overdose | Intralipid |
| Levobupivacaine | Chirocaine, others |
| Lidocaine | Generic, Xylocaine |
| Lidocaine and hydrocortisone (patch) | Generic |
| Lidocaine and bupivacaine mixture | Duocaine |
| Lidocaine and prilocaine eutectic mixture (topical) | EMLA cream |
| Mepivacaine | Generic, Carbocaine |
| Pramoxine (topical) | Generic, Tronothane |
| Prilocaine | Citanest |
| Procaine | Generic, Novocain |
| Proparacaine (ophthalmic) | Generic, Alcaine, others |
| Ropivacaine | Generic, Naropin |
| Tetracaine | Generic, Pontocaine |

**خلاصه: داروهای مورد مصرف در بی‌حسی موضعی**

| زیرگروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت |
|---|---|---|---|---|
| **آمیدها** | | | | |
| • لیدوکائین | بلوک کانال‌های سدیمی | انتشار پتانسیل عمل را آهسته و نهایتاً متوقف می‌کند. | جراحی‌های کوتاه. موضعی (مخاطی)، وریدی، انفیلتراسیون، نخاعی، اپیدورال، بلوک محیطی مینور و ماژور | تزریقی. (مثلاً بلوک محیطی اما بر مبنای جایگاه خاص متفاوت می‌باشد) دوره اثر ۱ تا ۲ ساعت و ۲ تا ۴ ساعت با اپی‌نفرین. سمیت: تحریک سیستم عصبی محیطی (CNS) (بلوک با حجم زیاد) رنورتوکسیتی موضعی. |
| • بوپی‌واکائین | همچون لیدوکائین | همچون لیدوکائین | طول اثر طولانی‌تر (اما به صورت وریدی یا موضعی مصرف نمی‌شود) | تزریقی. طول اثر: ۶-۳ ساعت. سمیت: تحریک CNS. کلاپس قلبی ـ عروقی (بلوک با حجم زیاد) |
| • پریلوکائین، روپی‌واکائین، میی‌واکائین، لووبوپی‌واکائین: همچون بوپی‌واکائین | | | | |
| • آرتی‌کائین: بی‌حس‌کننده موضعی رایج در دندان‌پزشکی | | | | |
| • روپی‌واکائین، لووبوپی واکائین: مشابه بوپی‌واکائین | | | | |
| **استرها** | | | | |
| • کلروپروکائین | همچون لیدوکائین | همچون لیدوکائین | بسیار کوتاه‌اثر (به صورت وریدی یا موضعی سطحی مصرف نمی‌شود) | تزریقی، طول اثر: ۶۰-۳۰ دقیقه، همراه با اپی‌نفرین: ۹۰-۶۰ دقیقه. سمیت: همچون لیدوکائین |
| • کوکائین | همچون بالا. اثرات مقلد سمپاتیک نیز دارد | همچون بالا | نیاز به سطح گسترده و انقباض عروقی جهت بروز اثرات دارد | موضعی یا تزریقی. طول اثر: ۲-۱ ساعت. سمیت: تحریک CNS، تشنج، آریتمی‌های قلبی، فشارخون بالا، سکته مغزی |
| • پروکائین: مشابه کلروپروکائین (اما به صورت اپیدورال مصرف نمی‌شود) | | | | |
| • تتراکائین: کاربرد جهت بی‌حسی نخاعی، اپیدورال؛ طول اثر: ۳-۲ ساعت. | | | | |
| • بنزوکائین: به‌طور ویژه جهت بی‌حسی موضعی استفاده می‌شود. | | | | |




# داروهای شل‌کننده عضلات اسکلتی

## مطالعه مورد

خانمی ۳۰ ساله به علت آسیب ناشی از تصادف با موتورسیکلت به بخش اورژانس بیمارستان آورده شده است. علیرغم درد شدید، وی هوشیار و بیدار بوده و قادر است به طور خلاصه شرح حال خود را بیان کند. وی بیان می‌کند که راننده بوده و کمربند ایمنی را بسته بود. مسافر دیگری در ماشین نبوده است. سابقه پیشین پزشکی وی تنها از جهت وجود آسم اهمیت دارد و بدین منظور وی یک بار در گذشته انتوبه شده است. وی هیچ‌گونه آلرژی نسبت به داروها ندارد. چندین نوع پارگی در ناحیه صورت در قسمت‌های دست و پا و همچنین یک شکستگی باز در فمور پای راست وی دیده می‌شود. متخصص ارتوپدی قصد انجام عمل ترمیمی فوری برای شکستگی فمور را دارد و جراح پلاستیک قصد دارد همزمان پارگی‌های صورت بیمار را بخیه نماید. شما تصمیم گرفته‌اید بیمار را جهت آمادگی برای جراحی انتوبه نمائید. چه نوع شل‌کننده عضلانی جهت استفاده انتخاب می‌کنید. و در صورتی که ۳۰ درصد تمام بدن وی در آتش ناشی از تصادف می‌سوخت آیا باز هم همین دارو را انتخاب می‌کردید؟ و اگر وی در سابقه پزشکی خود به مدت ۱۰ سال دچار فلج یکطرفه در قسمت راست خود می‌بود چه داروئی را انتخاب می‌کردید؟

داروهایی که بر روی عملکرد عضلات اسکلتی مؤثر هستند، در دو گروه درمانی عمده قرار می‌گیرند: گروهی حین اعمال جراحی و در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) جهت ایجاد فلج عضلانی به کار برده می‌شوند (به بیان دیگر **بلوک‌کننده‌های عصبی - عضلانی**) و گروهی دیگر جهت کاهش اسپاسم در انواعی از اختلالات دردناک مورد استفاده قرار می‌گیرند. داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، با انتقال عصبی در ناحیه صفحه انتهایی عصبی ـ عضلانی، تداخل نموده و فعالیت دستگاه عصبی مرکزی را کاهش می‌دهند. این ترکیبات عمدتاً به عنوان داروی کمکی حین بیهوشی عمومی و جهت تسهیل انتوباسیون نای و در نتیجه فراهم‌سازی امکان ونتیلاسیون مناسب جهت عمل جراحی به کار گرفته می‌شوند. داروهای ضد اسپاسم گروه دوم، به طور سنتی، با نام شل‌کننده‌های عضلانی عمل‌کننده مرکزی خوانده می‌شوند و عمدتاً جهت درمان کمر دردهای مزمن و فیبرومیالژیای دردناک به کار برده می‌شوند. در این بخش همچنین دانترولن، داروی ضداسپاسمی که اثرات مرکزی عمده‌ای ندارد، و عمدتاً در درمان هیپرترمی بدخیم (یک عارضهٔ نادر مربوط به بیهوشی) به کار گرفته می‌شود، نیز مورد بحث قرار می‌گیرد.

## داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

### تاریخچه

در قرن شانزدهم، کاشفین اروپایی، دریافتند که بومیان حوزه آمازون در آمریکای جنوبی، جهت کشتن حیوانات در شکار، از نیزه‌هایی آلوده به کورار[1] استفاده می‌نمایند که منجر به ایجاد

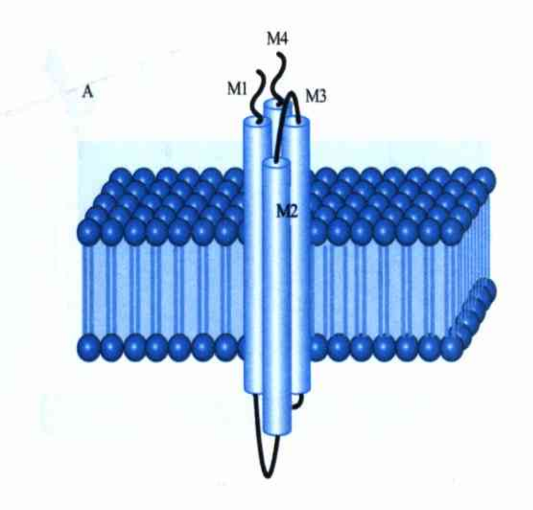
1- Curar

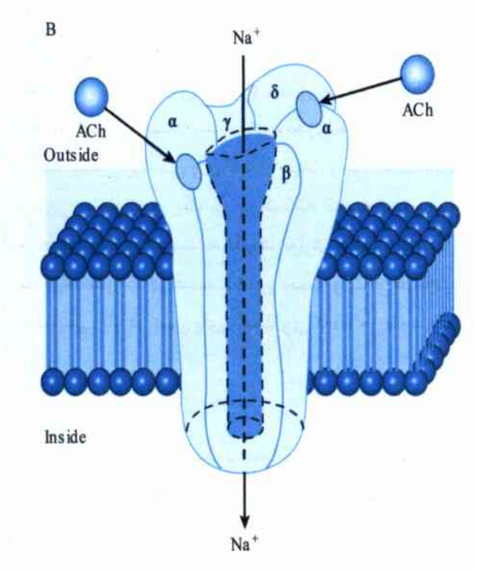
فلج عضلات اسکلتی می‌شود. ماده فعال آن به نام دی - توبوکورارین[1] و مشتقات جدید آن، تأثیر زیادی بر فرآیند بیهوشی و جراحی داشته و همچنین کمک شایانی در فهم مکانیسم‌های پایه‌ای دخیل در انتقال عصبی - عضلانی نموده‌اند.

## عملکرد طبیعی عصبی - عضلانی

مکانیسم انتقال عصبی - عضلانی در صفحه انتهایی، مشابه حالتی است که در مورد اعصاب کولینرژیک پره‌گانگلیونیک در فصل ۶ بحث گردید. رسیدن پتانسیل عمل به انتهای عصب حرکتی، باعث ورود یون کلسیم و به دنبال آن رهاسازی نوروترانسمیتر استیل کولین ناقل می‌شود. استیل کولین در فضای سیناپسی منتشر شده تا گیرنده‌های نیکوتینی که در ناحیه صفحه انتهایی حرکتی، که با دانسیته $۱۰,۰۰۰ \mu m^2$ موجود می‌باشند، را فعال نماید. همان طور که در فصل ۷ به آن اشاره شد، گیرنده $N_m$ در بالغین از ۵ پپتید تشکیل شده است. ۲ پپتید آلفا، ۱ پپتید بتا، ۱ پپتید گاما و ۱ پپتید دلتا (شکل ۱-۲۷). اتصال دو مولکول استیل کولین به زیر واحدهای $\alpha$-$\beta$ و $\delta$-$\alpha$ موجب بازشدن کانال می‌گردد. جابجایی بعدی سدیم و پتاسیم به دپلاریزه‌شدن تدریجی غشاء صفحه انتهایی، وابسته می‌باشد (شکل ۴-۷، پانل B را ببینید). تغییرات ولتاژ با نام پتانسیل صفحه انتهایی خوانده می‌شود. میزان پتانسیل صفحه انتهایی، مستقیماً به میزان استیل کولین رها شده ارتباط دارد. اگر پتانسیل کم باشد، نفوذپذیری و پتانسیل صفحه انتهایی بدون ایجاد ایمپالس به میزان طبیعی باز می‌گردد و هیچ ایمپالسی از ناحیه صفحه انتهایی به سایر نواحی غشا عضلانی منتقل نمی‌شود. ولی اگر پتانسیل صفحه انتهایی بالا باشد، غشا عضلانی مجاور نیز دپلاریزه شده و ایمپالس در سراسر طول رشته عضلانی منتشر می‌شود. به دنبال آن انقباض عضلانی به صورت مجموعه‌های دوتایی تحریک و انقباض، آغاز می‌شود. استیل کولین رها شده در ناحیه صفحه انتهایی، به سرعت توسط انتشار و تخریب آنزیمی توسط استیل کولین استراز، برداشته می‌شود.

حداقل، ارتباط دو نوع گیرنده استیل کولینی دیگر نیز با سیستم عصبی - عضلانی، کشف شده است. یک نوع از این گیرنده‌ها، در انتهایی پره‌سیناپسی اکسون‌های موتور قرار دارد و فعالیت این گیرنده‌ها با به حرکت واداشتن وزیکول‌های استیل کولین بیشتری به طرف غشاء سیناپسی باعث جابجایی و رهایی مقادیر بیشتری از نوروترانسمیتر می‌گردد. نوع دوم این گیرنده‌ها بر روی سلول‌های پری جانکشنال[2] اطراف پیوستگاه واقع شده‌اند و به طور طبیعی در انتقالات نوروترانسمیتری دخالتی ندارند. هر




**شکل ۱-۲۷.** گیرنده نیکوتینی استیل کولین (nAChR) یک پروتئین داخل غشایی با پنج زیر واحد مجزا می‌باشد ($\alpha 2\beta\delta\gamma$). **A.** شمایی از یکی از ۵ زیر واحد AChR در سطح صفحه انتهایی عضلات پستانداران بالغ. هر زیر واحد از ۴ رشته مارپیچی که از M1 تا M4 مشخص شده‌اند، تشکیل شده است. رشته M2 در راستای حفره کانال قرار دارد. **B.** شمایی از یک nAChR کامل. انتهای N دو زیر واحد با هم ایجاد مکان‌های اتصال مجزایی (Pocket) جهت استیل کولین (ACh) می‌نمایند. این مکان‌ها صفحات اتصالی در سطح زیر واحدهای $\alpha$-$\beta$ و $\delta$-$\alpha$ به وجود می‌آیند. اتصال مولکول ACh تمایل گیرنده را برای اتصال مولکول دوم تسهیل می‌کند که پس از چندین مرحله سبب باز شدن کانال می‌شود. این مراحل و جزئیات آن در حال بررسی و شناسایی است.

1- d-tubocurarine
2- Perijunctional

چند، در بعضی شرایط (مانند بی‌حرکتی طولانی مدت و سوختگی‌های ناشی از حرارت)، این گیرنده‌ها تکثیر شده و انتقالات عصبی ـ عضلانی بعدی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این تکثیر گیرنده‌های استیل کولین اکسترا جانکشنال ممکن است از لحاظ کلینیکی زمانی که داروهای شل‌کننده دپولاریزاسیون و غیردپولاریزاسیون استفاده می‌شود مورد اهمیت واقع شود.

اختلال عملکرد در مناطق متعدد مسیر دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، اعصاب سوماتیک میلینه، پایانه‌های اعصاب حرکتی غیرمیلینه، رسپتورهای نیکوتینی استیل کولین، صفحه انتهایی غشاء عضلانی، غشاء عضله و خود دستگاه منقبض‌کننده ماهیچه‌ای داخل سلولی باعث شل‌شدن عضلات و ایجاد فلج می‌گردد.

بلوک عملکرد صفحه انتهایی، از طریق دو مکانیسم میسر می‌باشد: ۱) داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، آنتاگونیست‌هایی که با بلوک فارماکولوژیک، اگونیست فیزیولوژیک یعنی استیل کولین را مهار می‌نمایند (یا به بیان دیگر داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان). این داورها مانع رسیدن ناقل به گیرنده‌ها شده و بدین وسیله مانع بروز دپلاریزاسیون می‌شوند. از انواع اصلی این گروه غیر دپلاریزان، می‌توان به **d- توبوکورارین**، اشاره نمود. (۲) افزایش بیش از حد آگونیست‌های دپلاریزان، همچون استیل کولین. این اثر متضاد استیل کولین، همچنین در گیرنده‌های گانگلیونی نیکوتینیک استیل کولین نیز روی می‌دهد. سر دسته داروهای بلوک‌کننده دپلاریزان، **سوکسینیل کولین**[1] می‌باشد. همچنین وجود دوزهای بالای موضعی استیل کولین (به عنوان مثال در صورت مسمومیت با مهارکننده‌های کولین استراز)، نیکوتین یا آگونیست‌های نیکوتینی در محل شکاف سیناپسی می‌تواند باعث ایجاد اثرات بلوک‌کنندگی دپلاریزان شود. از آنجایی که بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از داروهای دپلاریزان (به جز سوکسینیل کولین) قابل کنترل نمی‌باشد، این داروها از ارزش بالینی خاصی برخوردار نیستند.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

### شیمی

همه داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی از نظر ساختاری، مشابه استیل کولین می‌باشند. به عنوان مثال سوکسینیل کولین، به صورت دو مولکول استیل کولین می‌باشد که از انتها به یکدیگر متصل شده‌اند (شکل ۲-۲۷). برخلاف ساختار خطی واحد سوکسینیل کولین و داروهای دپلاریزان، ساختارهای دوتایی استیل کولین در داروهای غیردپلاریزان (مانند پانکورانیوم) در یکی از دو سیستم حلقوی نسبتاً محکم و حجیم قرار گرفته است (شکل ۲-۲۷). مثال‌هایی از دو خانواده عمده داروهای بلوک‌کننده غیردپلاریزان، ایزوکوینولین[2] و مشتقات استروئیدی در دو شکل ۳-۲۷ و ۴-۲۷، نشان داده شده‌اند. یکی از

Acetylcholine

Succinylcholine

Pancuronium

**شکل ۲-۲۷.** شباهت ساختاری سوکسینیل کولین، یک عامل دپلاریزان و پان‌کورونیوم، یک عامل غیردپلاریزان به استیل کولین که یک ناقل سیناپسی می‌باشد. سوکسینیل کولین براساس منشا خود، دی‌استیل کولین نیز خوانده می‌شود چرا که از اتصال دو مولکول استیل کولین توسط یک گیرنده متیل استات ساخته شده است. پان‌کورونیوم می‌تواند به صورت اتصال دو جزء شبه استیل کولینی (با خطوط پر رنگ نشان داده شده) که حول یک هسته استروئیدی متمرکز شده‌اند، توصیف شود.

1- Succinylcholine 2- Isoquinoline

Tubocurarine

Atracurium

**شکل ۳-۲۷.** ساختار دو داروی بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی ایزوکوینولین. همه این عوامل دارویی جزء شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان محسوب می‌شوند.

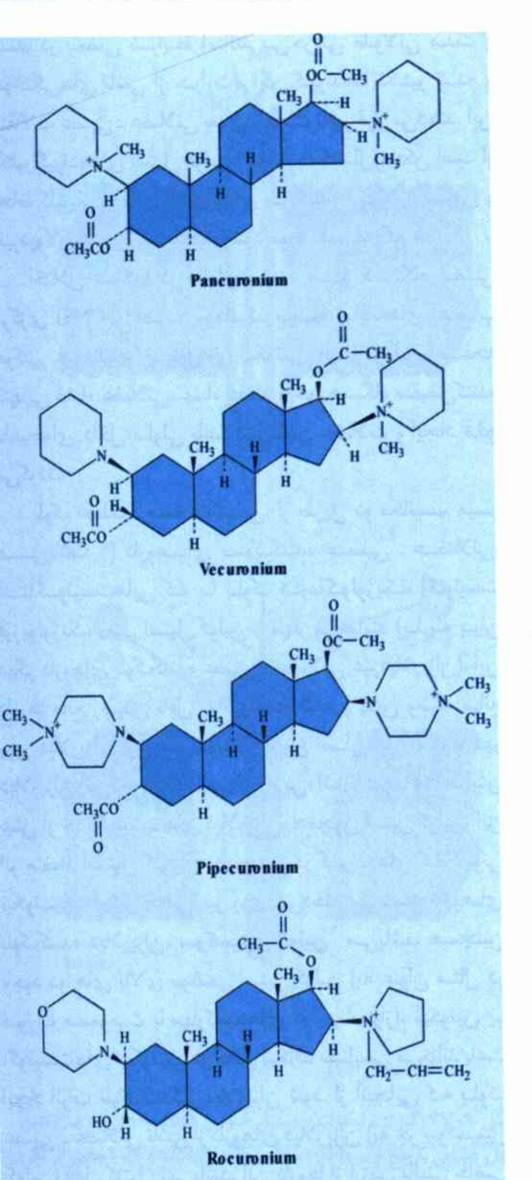
مشخصات کلی همه ترکیبات قابل استفاده در این گروه، وجود یک یا دو ازت چهار ریشه‌ای است که حلالیت آنها در چربی را کاهش می‌دهد و از ورود آنها به سیستم اعصاب مرکزی جلوگیری می‌کند.

## فارماکوکینتیک داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

تمامی داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، ترکیبات به شدت قطبی هستند و از آنجایی که طی مصرف خوراکی غیرفعال هستند باید به صورت تزریقی به کار گرفته شوند.

### A. داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان

میزان حذف یک داروی مسدودکننده عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان از خون با یک فاز اولیه انتشار سریع و به دنبال آن یک دوره کندتر حذف دارو، مشخص می‌شود. داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی به میزان زیادی یونیزه شده، به راحتی از غشأ سلولی عبور نمی‌کنند و اتصالات محکمی به بافت‌های محیطی ندارند. بنابراین، حجم توزیع آنها تنها کمی بیشتر از حجم خون می‌باشد (۸۰-۱۴۰ mL/kg).




**شکل ۴-۲۷.** ساختار داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی استروئیدی (هسته استروئیدی به صورت رنگی نشان داده شده است). همه این عوامل از شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان محسوب می‌شوند.

جدول ۱-۲۷ بعضی از مشخصه‌های داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

| دارو | حذف | کلیرانس (ml/kg/min) | طول اثر تخمینی (دقیقه) | قدرت تخمینی نسبت به توبوکورارین |
|---|---|---|---|---|
| **مشتقات ایزوکوینولین** | | | | |
| آتراکوریوم | خودبه‌خودی[1] | ۶/۶ | ۳۵-۲۰ | ۱/۵ |
| سیزاتراکوریوم | اغلب خودبه‌خودی | ۶-۵ | ۴۴-۲۵ | ۱/۵ |
| توبوکورارین | کلیوی (۴۰ درصد) | ۲/۴-۲/۳ | ۵۰< | ۱ |
| **مشتقات استروئیدی** | | | | |
| پان‌کورونیوم | کلیوی (۸۰ درصد) | ۱/۸-۱/۷ | ۳۵< | ۶ |
| روکورونیوم | کبدی (۹۰-۷۵ درصد) و کلیوی | ۲/۹ | ۳۵-۲۰ | ۰/۸ |
| وکورونیوم | کبدی (۹۰-۷۵ درصد) و کلیوی | ۵/۳-۳ | ۳۵-۲۰ | ۶ |
| **عامل دپلاریزان** | | | | |
| سوکسینیل‌کولین | ChE[2] پلاسما (۱۰۰ درصد) | ۱۰۰< | ۸> | ۰/۴ |

۱. هیدرولیز آنزیمی و غیرآنزیمی اتصالات استری

۲. بوتیریل کولین‌استراز (سودوکولین استراز)

طول مدت بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان به میزان زیادی با نیمه عمر حذف ارتباط دارد. داروهایی که دفع کلیوی دارند، عمدتاً دارای نیمه عمر بالاتری می‌باشند که همین امر باعث طولانی‌شدن مدت اثر آنها می‌شود (۳۰< دقیقه). داروهایی که توسط کبد حذف می‌شوند، دارای نیمه عمر کمتر و طول اثر کوتاه‌تری می‌باشند (جدول ۱-۲۷). تمامی داروهای شل‌کننده عضلانی استروئیدی، توسط کبد به متابولیت‌های خود یعنی ۳- هیدروکسی، ۱۷- هیدروکسی یا ۳، ۱۷- دی‌هیدروکسی تبدیل می‌شوند. متابولیت‌های ۳- هیدورکسی، معمولاً دارای ۸۰-۴۰ درصد قدرت داروی اولیه را می‌باشند. در شرایط طبیعی، میزان تولید متابولیت‌ها، طی بیهوشی و پس از بیهوشی، جهت ایجاد درجاتی از بلوک عصبی ـ عضلانی کافی نمی‌باشد. ولی تجویز ترکیب اولیه طی روزهای متمادی از مراقبت بیمار در ICU، باعث تجمع متابولیت‌های ۳- هیدروکسی و به دنبال آن بروز فلج طولانی مدت در بیماران می‌شود چرا که نیمه عمر این متابولیت‌ها از نیمه عمر داروی اولیه، طولانی‌تر می‌باشد. اثرات بلوک‌کنندگی عصبی ـ عضلانی سایر متابولیت‌ها، بسیار ضعیف است.

پاکسازی شل‌کننده‌های عضلانی استروئیدی متوسط الاثر (مانند وکورونیوم[1] و روکورونیوم[2]) از خون، عمدتاً به حذف صفراوی و متابولیسم کبدی این داروها وابسته می‌باشد. این داروهای شل‌کننده عضلانی نسبت به داروهای استروئیدی طولانی اثر (مانند پان‌کورونیوم[3]، پیپکورینیوم[4]) دارای کاربرد بالینی بیشتری می‌باشند. طول دوره اثر این داروها ممکن است در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی افزایش یابد.

آتراکوریوم[5] (شکل ۳-۲۷) یک شل‌کننده عضلانی متوسط‌الاثر غیردپلاریزان ایزوکوئینولین[6] می‌باشد. علاوه بر متابولیسم کبدی، آتراکوریوم، توسط روش شکست خود به خود که با نام حذف هوفمان[7] نیز خوانده می‌شود، تجزیه می‌شود. عمده‌ترین محصول این تجزیه، لودانوزین[8] و اسید چهار ظرفیتی آن می‌باشد که هیچ یک دارای اثرات بلوک‌کنندگی عصبی ـ عضلانی نمی‌باشند. لودانوزین به آهستگی توسط کبد متابولیزه می‌شود و دارای نیمه عمر طولانی می‌باشد (حدود ۱۵۰ دقیقه). این محصول به سادگی از سد خونی ـ مغزی عبور کرده و غلظت‌های بالای آن باعث ایجاد تشنج و افزایش نیاز به هوشبرهایِ استنشاقی می‌گردد. طی بیهوشی جراحی، سطح خونی لودانوزین، در حدود ۰/۲-۱mcg/mL متغیر می‌باشد. با این وجود با انفوزیون طولانی مدت آتراکوریوم در ICU، سطح خونی لودانوزین ممکن است به بالاتر از ۵mcg/mL افزایش یابد.

آتراکوریوم دارای چندین ایزومر فضایی می‌باشد که ایزومر

1- Vecuronium
2- Rocuronium
3- Pancurionum
4- Pipecuronium
5- Atracurium
6- Isoquinoline
7- Hofmann elimination
8- Laudanosin

**سیس‌آتراکوریوم**[1]، تبدیل به یکی از پرکاربردترین شل‌کننده‌های عضلانی در کاربردهای بالینی شده است. اگرچه سیس‌آتراکوریوم دارای ساختاری مشابه آتراکوریوم می‌باشد ولی وابستگی کمتری به غیر فعال‌شدن کبدی نشان می‌دهد، مقادیر کمتری لودانوزین تولید می‌کند و به احتمال کمتری باعث رهاسازی هیستامین می‌گردد. سیس‌آتراکوریوم از همه مزایای آتراکوریوم برخوردار است و در عین حال عوارض جانبی کمتری دارد. به همین دلیل سیس آتراکوریوم به میزان زیادی جانشین آتراکوریوم در مصارف بالینی گردیده است.

**گانتاکوریوم** دسته جدیدی از داروهای بلوک کننده عصبی - عضلانی است که کلروفورمات‌های مخلوط با اونیوم غیرقرینه نیز نامیده می‌شود. این دارو به صورت غیرآنزیمی و با اضافه شدن یک آمینواسید سیستئین و هیدرولیز باند استری تجزیه می‌شود. گانتاکوریوم در حال حاضر در فاز ۳ کارآزمایی‌های بالینی بوده و هنوز در دسترس عموم، به منظور کاربرد بالینی، قرار ندارد. اطلاعات پیش‌بالینی و بالینی نشان می‌دهد که گانتاکوریوم شروع اثر سریعی داشته و طول دوره اثر قابل پیش‌بینی دارد (بسیار کوتاه مشابه سوکسینیل کولین) که می‌توان اثرات آن را با نئوستیگمین (ظرف مدت ۱ یا ۲ دقیقه) با تجویز ۱- سیستئین درمان کرد. در دوزهای معادل سه برابر ED95 عوارض جانبی قلبی و عروقی رخ می‌دهد که احتمالاً به علت آزاد شدن هیستامین می‌باشد. در این دوز هیچگونه اسپاسم برونشی و یا انقباض عروق ریوی گزارش نشده است.

### B. داروهای شل‌کننده دپلاریزان

طول اثر بسیار کوتاه سوکسینیل کولین (۵ تا ۱۰ دقیقه) ناشی از هیدرولیز سریع آن به وسیله بوتیریل کولین استراز در کبد و پسودوکولین استراز در پلاسما، می‌باشد. متابولیسم کولین استراز پلاسمایی مسیر اصلی حذف سوکسینیل کولین می‌باشد. اولین متابولیت سوکسینیل کولین (سوکسینیل مونوکولین)، سریعاً به سوکسینیک اسید و کولین تجزیه می‌شود. از آن جایی که کولین استراز پلاسما از ظرفیت عظیمی جهت هیدرولیز نمودن سوکسینیل کولین برخوردار است، تنها درصد ناچیزی از دوز اولیه داخل وریدی به مناطق اتصال عضلانی - اسکلتی می‌رسد. علاوه بر این، چون در صفحات حرکتی، انتهایی کولین استراز پلاسمایی موجود نمی‌باشد یا به میزان بسیار اندکی وجود دارد لذا بلوک ناشی از سوکسینیل کولین با انتشار آن از صفحه حرکتی انتهایی به مایع خارج سلولی خاتمه می‌یابد. بنابراین میزان کولین استراز پلاسمایی به وسیله کنترل مقدار دارویی که به صفحه انتهایی می‌رسد، طول اثر سوکسینیل کولین را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

در افرادی که از نظر ژنتیکی دارای کولین استرازهایی گوناگون و غیرطبیعی می‌باشند، بلوک عصبی - عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین و میواکوریوم، طولانی می‌گردد. عدد دی‌بوکائین[2]، میزانی جهت سنجش توانایی بیمار جهت متابولیزه‌کردن سوکسینیل کولین به شمار می‌رود و با به کارگیری آن امکان تشخیص بیماران پرخطر میسر می‌گردد. تحت شرایط استاندارد، دی‌بوکائین، توانایی مهار ۸۰٪ از میزان آنزیم طبیعی و ۲۰٪ از آنزیم غیرطبیعی را دارا می‌باشد. انواع ژنتیکی مختلفی از کولین استراز پلاسمایی مشخص شده‌اند که از آن میان، انواع مشابه دی‌بوکائین، از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشند. با توجه به نادربودن این انواع مختلف ژنتیکی، آزمون ارزیابی کولین استراز سرم، آزمون بالینی رایجی نمی‌باشد.

## مکانیسم عمل

تداخل داروها با گیرنده استیل کولینی صفحه انتهایی کانال، در سطوح مولکولی شرح داده شده است. در شکل ۵-۲۷، چندین روش تأثیر این داروها بر گیرنده، مشخص شده است.

### A. داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان

تمامی داروهای بلوک‌کننده عصبی - عضلانی که در حال حاضر در ایالات متحده کاربرد بالینی دارند به جز سوکسینیل کولین تحت عنوان عوامل غیر دپلاریزان طبقه‌بندی می‌شوند. **d-توبوکورارین**[3] علیرغم اینکه سابقه زیادی در کاربردهای بالینی ندارد، نمونه اصلی داروهای بلوک‌کننده عصبی - عضلانی محسوب می‌شود. مصرف دوزهای کم داروهای شل‌کنندهٔ عضلانی، با تأثیر غالب بر گیرنده‌های نیکوتینی با استیل کولین به رقابت می‌پردازد. کم قدرت‌ترین داروهای شل‌کننده عضلانی غیر دپلاریزان (مانند روکورونیوم[4])، دارای سریع‌ترین شروع اثر و کوتاه‌ترین طول اثر می‌باشند. دوزهای بالا از داروهای غیردپلاریزان با ورود به حفره کانال یونی (شکل ۱-۲۷) باعث بلوک حرکتی شدیدتری می‌شوند. این تأثیر همچنین انتقالات عصبی - عضلانی را تضعیف نموده و توانایی مهارکننده‌های استیل کولین استراز (مانند نئوستیگمین، ادرفونیوم و پیریدوستیگمین) را که با اثرات داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان مقابله می‌نمایند، را تحلیل می‌برد.

---

1- Cisatracurium
2- Dibucaine number
3- d-Tubocurarine
4- Rucuronium

مکرر (تحریک سریع الکتریکی محیطی) و به موجب آن رهاسازی مقادیر زیادی از استیل کولین، می‌توان به تسهیل در تتانیک‌های گذرا (یا بهبود بلوک) و پیچش‌های عضلانی تبدیل کرد. یکی از عواقب بالینی مهم ناشی از این امر، بازگشت بلوک توسط مهارکننده‌های کولین استراز می‌باشد. مشخصات بلوک‌کننده‌های عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان در جدول ۲-۲۷ و شکل ۶-۲۷ خلاصه شده است.

Acetylcholine
Nondepolarizing blocker
Depolarizing blocker
ACh
Choline
Acetate
AChE
Na+
End plate
Channel closed
Channel open normal
ACh
Choline
Acetate
AChE
Na+
End plate
Channel closed
Channel open blocked

**شکل ۵-۲۷.** نمایی شماتیک از تداخل داروها با گیرنده‌های استیل کولین موجود در کانال صفحه انتهایی (ساختمان‌ها کاملاً سمبولیک هستند). **بالا:** عملکرد یک آگونیست طبیعی مانند استیل کولین در سطح گیرنده. **پایین، چپ:** یک بلوک‌کنندهٔ غیردپلاریزان، مانند روکورونیوم که پس از اتصال به گیرنده، مانع بازشدن کانال می‌گردد. **پایین، راست:** یک بلوک‌کننده دپلاریزان، مانند: سوکسینیل کولین، هم گیرنده و هم کانال را مسدود می‌نماید. به این ترتیب از بسته‌شدن طبیعی کانال جلوگیری به عمل آمده و داروی بلوک‌کننده قادر است به سرعت داخل و یا خارج حفره گردد. بلوک‌کننده‌های دپلاریزان، ممکن است با اشغال گیرنده‌ها و ایجاد دپلاریزاسیون پایدار، موجب غیر حساس‌شدن صفحه انتهایی شوند. یک اثر دیگر داروها بر کانال‌های صفحه انتهایی، ممکن است از طریق تغییرات ایجاد شده در محیط لیپیدی اطراف کانال اعمال شود. (نشان داده نشده است). داروهای بیهوشی عمومی و الکل شاید با چنین مکانیسمی باعث اختلال در انتقالات عصبی ـ عضلانی می‌شوند.

### B. داروهای شل‌کننده دپلاریزان

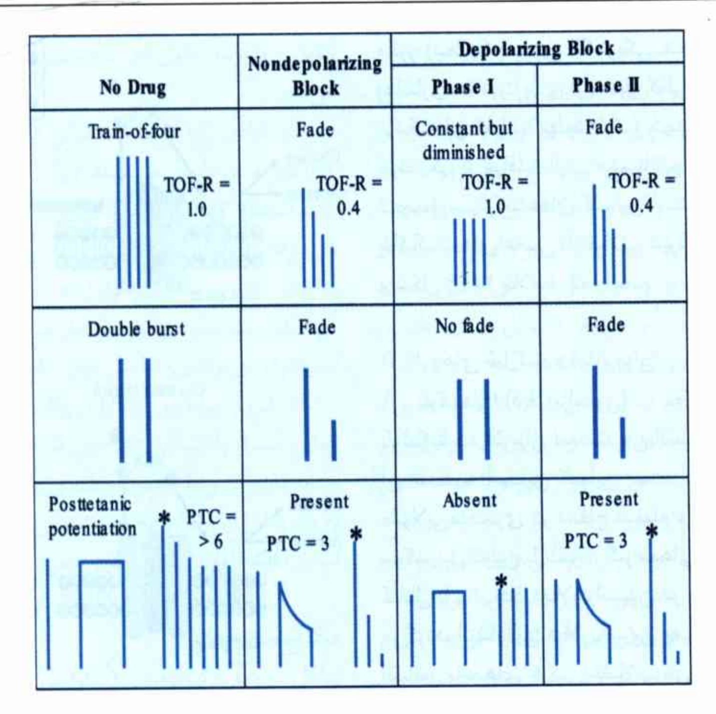
۱. بلوک فاز I (دپلاریزاسیون) ــ سوکسینیل کولین تنها داروی بلوک‌کننده دپلاریزان سودمند می‌باشد. اثرات عصبی ـ عضلانی آن شبیه استیل کولین است، به جز آن که اثرات طولانی‌مدت‌تری در سطح عضله ـ عصب ایجاد می‌نماید. سوکسینیل کولین با تأثیر بر گیرنده‌های نیکوتینی باعث گشودن کانال‌ها و ایجاد دپلاریزاسیون در صفحه انتهایی حرکتی می‌گردد. انتشار این دپلاریزاسیون به غشاهای مجاور، باعث انقباض واحدهای حرکتی عضلانی می‌شود. یافته‌های ثبت شده طی روش ثبت‌گیری تک کانالی[1]، مؤید آن است که بلوک‌کننده‌های دپلاریزان با ورود به کانال، باعث باز و بسته‌شدن[2] مداوم کانال و انتقالات یونی می‌شوند (شکل ۷-۲۷). از آنجایی که سوکسینیل کولین به صورت مؤثری در سیناپس متابولیزه نمی‌شود، غشا دپلاریزه شده همچنان دپلاریزه باقی می‌ماند و به تحریک بعدی، پاسخ نمی‌دهد (یعنی در یک وضعیت بلوک دپلاریزان باقی می‌ماند). به علاوه، از آنجایی که جفت‌های تحریک ـ انقباض، نیازمند دپلاریزاسیون صفحه انتهایی می‌باشند (دوباره نو شدن[3]) و این تحریکات مکرر لازمه حفظ تونوس عضلانی می‌باشد، با مصرف این داروها، فلج شل بروز می‌نماید. برخلاف داروهای غیردپلاریزان، بلوک فاز I (دپلاریزان) توسط مهارکننده‌های کولین استراز نه تنها معکوس نمی‌شود بلکه تقویت نیز می‌گردد.

مشخصات مربوط به بلوک عصبی ـ عضلانی دپلاریزان، در جدول ۲-۲۷ و شکل ۶-۲۷ خلاصه شده است.

داروهای شل‌کننده غیردپلاریزان، همچنین کانال‌های سدیمی پیش‌سیناپسی محل اتصال را بلوک می‌نمایند. به موجب این تأثیر، شل‌کننده‌های عضلانی با انتقالات استیل کولین در انتهای اعصاب تداخل می‌نمایند (شکل ۶-۲۷ و توضیحات ادامه را ببینید). به عنوان یک نتیجه، تأثیر غالب بلوک پس سیناپسی داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان را، با ایجاد تحریکات

۲. فاز II بلوک (حساسیت‌زدایی[4]) ــ مواجهه طولانی مدت با سوکسینیل کولین، باعث کاهش دپلاریزاسیون ابتدایی صفحه انتهایی شده و غشا رپلاریزه می‌شود. با وجود چنین رپلاریزاسیونی، غشا دوباره و به سادگی نمی‌تواند دپلاریزه شود

1- Single-channel recording
2- Flickering
3- Repriming
4- Desensitizing




**شکل ۶-۲۷.** پاسخ‌های انقباضی عضله به تحریکات مختلف عصبی که در کنترل شل‌شدن عضلات اسکلتی مورد استفاده قرار می‌گیرند. تغییرات ایجاد شده توسط یک بلوک‌کننده غیردپلاریزان، دپلاریزان و حساسیت‌زدایی ناشی از سوکسینیل کولین نشان داده شده است. در نمونه چهارگانه[۱] (TOF) چهار تحریک 2Hz به کار گرفته شده است. نسبت TOF[۲]، از تقسیم نیروی انقباضی چهارم بر نخستین به دست می‌آید. در نمونه انفجاری دوگانه[۳]، تحریک 50Hz و به دنبال آن یک دوره استراحت 700ms و سپس مجدداً همان تحریکات اعمال شده است. در نمونه تقویت پس تتانیک[۴]، چندین تحریک 50Hz در مدت چند ثانیه و سپس چندین ثانیه استراحت و به دنبال آن مجدداً یک تحریک با سرعت آهسته (مثلاً 0.5Hz) اعمال می‌شود. شمارش پس تتانیک[۵]، در واقع تعداد انقباضات مشهود پس تتانیک می‌باشد (نخستین انقباض پس تتانیک).

**جدول ۲-۲۷ مقایسه یک نمونه از شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان (توبوکورارین) و یک شل‌کننده عضلانی دپلاریزان (سوکسینیل کولین)**

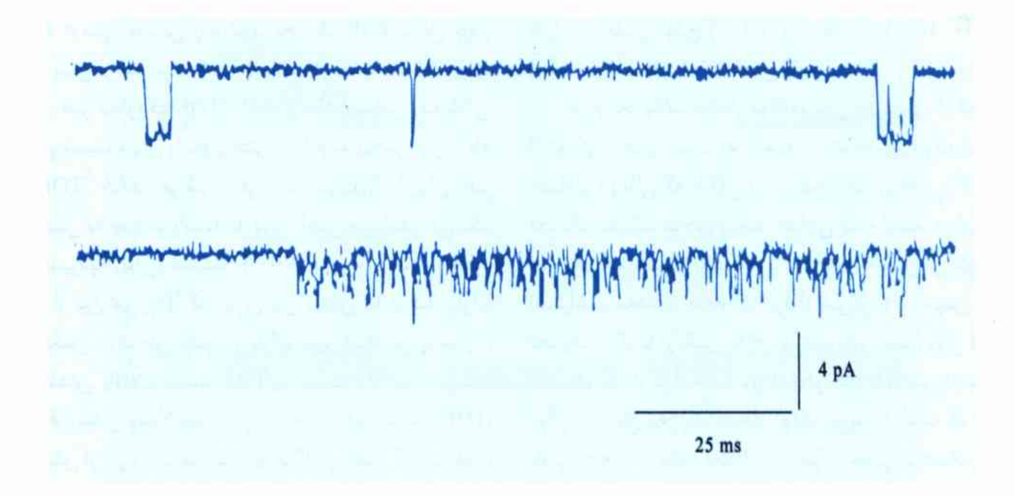
| | روکورنیوم | سوکسینیل کولین فاز I | سوکسینیل کولین فاز II |
|---|---|---|---|
| تجویز توبوکورارین | اضافه‌شونده | آنتاگونیست | افزایش یافته[۱] |
| تجویز سوکسینیل کولین | آنتاگونیست | اضافه‌شونده | افزایش یافته[۱] |
| اثر نئوستیگمین | آنتاگونیست | افزایش یافته[۱] | آنتاگونیست |
| اثرات تحریکی اولیه بر عضله اسکلتی | هیچ | فاسیکولاسیون | هیچ |
| پاسخ به تحریک تتانیک | ناپایدار (تحلیل‌رونده) | مداوم[۲] | ناپایدار |
| فاسیکولاسیون پس‌تتانیک | بله | خیر | بله |
| سرعت بهبود | ۶۰-۳۰ دقیقه[۳] | ۸-۴ دقیقه | > ۲۰ دقیقه[۳] |

۱. مشخص نیست که آیا این اثرات اضافه شونده است یا سینرژیک (مافوق اضافه‌شونده)

۲. دامنه کاهش می‌یابد ولی پاسخ برقرار می‌ماند.

۳. سرعت به دوز دارو و میزان بلوک عصبی ـ عضلانی، بستگی دارد.

1- Train of four
2- TOF Ratio
3- Double burst
4- Post tetanic potentiation
5- Posttetanic count-PTC




**شکل ۷-۲۷.** اثر سوکسینیل کولین بر جریان‌های گیرنده تک کانالی صفحه انتهایی عضله قورباغه. با استفاده از تکنیک Patch clamp، جریان از خلال تک کانال گیرنده AChR، ثبت می‌شود. بخش بالایی در حضور غلظت پایین سوکسینیل کولین ثبت شده است. انحراف‌های به سمت پایین، نشانگر بازشدن کانال و عبور جریان به داخل (دپلاریزاسیون) می‌باشد. قسمت پایین در حضور غلظت بسیاری بیشتری از سوکسینیل کولین ثبت شده و لرزش مکرر و طولانی مدت کانال را نشان می‌دهد. لرزش کانال ناشی از باز و بسته‌شدن مکرر آن یا به عبارت دیگر گرفته‌شدن کانال توسط دارو می‌باشد.

چرا که حساسیت آن کاسته شده است[1]. مکانیسم وقوع فاز حساسیت‌زدایی آشکار نمی‌باشد ولی یافته‌های بسیاری مؤید آن است که احتمالاً، انسداد کانال نقش مهم‌تری نسبت به فعالیت آگونیستی سوکسینیل کولین بر گیرنده، طی فاز II بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از سوکسینیل کولین اعمال می‌نماید. صرف نظر از مکانیسم، کانال‌ها به گونه‌ای رفتار می‌کنند که گویی در وضعیت طولانی مدتی از انسداد قرار دارند (شکل ۶-۲۷). در انتهای فاز II، مشخصات این بلوک، بسیار شبیه بلوک داروهای غیردپلاریزان می‌باشد (بدین معنی که در مواجه با محرکات تتانیک، پیچش‌های گذرایی روی می‌دهد) (شکل ۶-۲۷) و به وسیله مهارکننده‌های استیل کولین استراز قابل برگشت می‌باشد.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

### فلج عضلات اسکلتی

تا پیش از معرفی داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، شل‌نمودن مناسب عضلات اسکلتی، تنها از طریق ایجاد سطوحی از بیهوشی با مواد فرار (استنشاقی) ممکن بود که عمق آن برای ایجاد عوارضی چون تضعیف شدید قلبی ـ عروقی و سیستم تنفسی کافی بود. کاربرد کمکی داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، دستیابی به شل‌شدن مناسب عضلانی جهت پروسه‌های جراحی را بدون ایجاد عوارض قلبی ـ تنفسی ناشی از بیهوشی عمیق فراهم کرده است.

### ارزیابی انتقالات عصبی ـ عضلانی

ارزیابی اثرات شل‌کننده‌های عضلانی طی جراحی (و بهبود پس از تجویز مهارکننده‌های کولین استراز) را میسر نموده است. پاسخ حرکتی در قبال طرح‌های مختلف تحریک اعصاب محیطی، می‌تواند طی عمل جراحی در اتاق عمل ضبط شود (شکل ۶-۲۷). سه طرح شایع شامل (۱) تحریک تک پیچشی[2]، (۲) تحریک چهارگانه[3] و (۳) تحریک تتانیک[4] می‌باشد. امروز دو ابزار جدید نیز جهت کنترل انتقالات عصبی ـ عضلانی به کار برده می‌شود: تحریک انفجاری دوگانه[5] و شمارش پس‌تتانیک[6].

تحریک تک پیچشی، یک تحریک الکتریکی بیش از حد می‌باشد که به یک عصب محیطی و با فرکانس ۰/۱Hz تا ۰/۱Hz، وارد می‌شود. فرکانس‌های بالاتر، اغلب طی القا و یا جهت معکوس نمودن به کار گرفته می‌شوند تا حداکثر تأثیر

1- Desensitized
2- Single-twitch stimulation
3- Train of four (TOF)
4- Tetanic stimulation
5- Double-burst stimulation
6- Posttetanic count

داروها به درستی تخمین زده شود. تحریک TOF شامل چهار تحریک بیش از حد است که با فاصله ۰/۵ ثانیه، (2Hz) وارد می‌شوند. هر تحریک TOF باعث ایجاد انقباض عضلانی می‌شود و نسبت میزان پاسخ پیچش چهارم به پیچش اول با نام نسبت TOF[1] خوانده می‌شود. طی یک بلوک دپلاریزان، هر چهار پیچش به صورت وابسته به دوز، کاهش می‌یابند. طی یک بلوک غیردپلاریزان، نسبت TOF کاهش می‌یابد. (به‌طور تدریجی از بین می‌رود)[2] که میزان این کاهش با درجه بلوک نسبت عکس دارد. طی بهبود از بلوک غیر دپلاریزان، میزان تحلیل کاهش یافته و نسبت TOF به سمت ۱/۰ میل می‌کند. جهت برقرارشدن ونتیلاسیون خود به خود باید نسبت TOF، ۰/۷ یا بیش از آن گردد. هر چند بهبود کامل بالینی از یک بلوک غیردپلاریزان، TOF بالاتر از ۰/۹ درنظر گرفته می‌شود. کاهش TOF پس از تجویز سوکسینیل کولین، پیشرفت فاز II بلوک را سریع‌تر می‌نماید.

تحریک تتانیک شامل آزادشدن محرک‌های الکتریکی بسیار سریع (۱۰۰Hz-۳۰) در مدت چندین ثانیه می‌باشد. طی یک بلوک عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان (و فاز II بلوک پس از سوکسینیل کولین)، میزان پاسخ پایدار نبوده و به تدریج از پاسخ‌های پیچشی کاسته می‌شود. زوال پاسخ پس از تحریک تتانیک به طور طبیعی به عنوان یک واقعه پره‌سیناپتیک در نظر گرفته می‌شود، هر چند میزان این زوال عمدتاً به میزان بلوک عصبی ـ عضلانی وابسته است. در یک بلوک پارشیال غیردپلاریزه، به دنبال یک تحریک عصبی تتانیک، پاسخ پیچشی پس تتانیک که از آن به عنوان تسهیل پس تتانیک انتقال عصبی ـ عضلانی یاد می‌شود، اتفاق می‌افتد. طی یک بلوک قدرتمند عصبی ـ عضلانی، هیچ پاسخی به تحریکات تتانیک یا پس تتانیک روی نمی‌دهد. هر قدر شدت بلوک کاهش یابد، پاسخ به تحریکات پیچشی پس سیناپسی نمایان‌تر می‌شود. زمان ظهور دوباره اولین پاسخ به تحریک TOF ارتباط زیادی با شمارش پس سیناپسی داشته و طول مدت بلوک عصبی ـ عضلانی کامل (بالینی) را نشان می‌دهد. جهت تعیین شمارش پس‌سیناپسی ۵ ثانیه از تتانی HZ ۵۰ و به دنبال آن ۳ ثانیه از استراحت و به دنبال آن HZ ۱ پالس برای حدود ۱۰ ثانیه (۱۰ پالس) به کار گرفته می‌شود. تعداد توئیچ‌های عضلانی شمارش شده شرایطی را جهت تخمین عمق انسداد فراهم می‌کند. برای مثال شمارش پس تتانیک ۲ هیچگونه پاسخ توئیچ را (با TOF) برای مدت ۳۰-۲۰ دقیقه نشان نمی‌دهد. و شمارش پس تتانیک ۵ با عدم پاسخ توئیچ (با TOF) در مدت زمان ۱۵-۱۰ دقیقه نسبت دارد. شکل ۶-۲۷ بخش پائین).

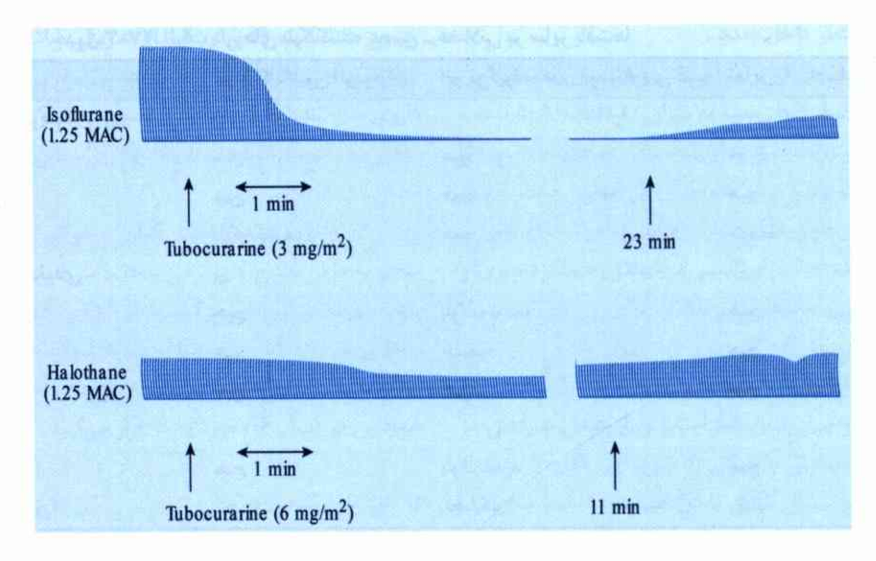
طرح تحریکات انفجار دوگانه، مدل جدیدتری از تحریکات الکتریکی عصبی است که با هدف ثبت بقایای بلوک عصبی ـ عضلانی، زمانی که امکان ثبت پاسخ تک پیچشی، TOF، یا تحریک تتانیک موجود نباشد، طراحی شده است. در این مدل سه تحریک عصبی با فرکانس ۵۰Hz و به‌دنبال آن دوره‌ای از استراحت به‌مدت ۷۰۰ms، برقرار می‌گردد و سپس ۲ یا ۳ تحریک دیگر با فرکانس ۵۰Hz وارد می‌شود. ثبت زوال در روش تحریک انفجار دوگانه ساده‌تر از تحریک TOF می‌باشد. فقدان زوال در پاسخ تحریک انفجار دوگانه مؤید آن است که از لحاظ بالینی هیچ باقی‌مانده معناداری از بلوک عصبی ـ عضلانی وجود ندارد.

یک رویکرد کمی‌تر در ارزیابی عصبی ـ عضلانی، استفاده از accelerometry یا force-transduction جهت سنجش پاسخ برانگیخته (به بیان دیگر حرکت) انگشت شصت طی تحریک TOF عصب اولنار در ناحیه مچ می‌باشد. این ابزار به عنوان یک مزیت در ماشین‌ها و دستگاه هوشبر قرار داده شده و همچنین نمایی گرافیکی بسیار دقیقی از درصد تحریک TOF را در اختیار قرار می‌دهد.

### A. داروهای شل‌کننده غیردپلاریزان

تجویز وریدی توبوکورارین حین بیهوشی به میزان ۰/۱-۰/۴mg/kg در ابتدا باعث ایجاد ضعف عضلانی و به دنبال آن شل‌شدن عضلات اسکلتی و عدم برانگیختگی در مقابل تحریک الکتریکی (شکل ۸-۲۷) می‌شود. به طور کلی، عضلات حجیم‌تر (مانند شکم، تنه، پاراسپاینوس، دیافراگم) مقاومت بیشتری در برابر بلوک عصبی ـ عضلانی نشان داده و سریع‌تر از عضلات کوچک‌تر (مانند فاشیال، پا، دست) نیز بهبود می‌یابند. دیافراگم، معمولاً آخرین عضله‌ای است که دچار فلج می‌شود. در صورت برقراری تهویه به میزان کافی، هیچ عارضه جانبی در این زمینه روی نخواهد داد. با قطع تجویز داروهای شل‌کننده عضلانی، بهبود معمولاً به ترتیب معکوس روی می‌دهد به گونه‌ای که عضله دیافراگم، اولین عضله‌ای است که عملکرد خود را باز می‌یابد. تأثیر فارماکولوژیک توبوکورارین با دوز ۰/۳mg/kg/IV غالباً ۶۰-۴۵ دقیقه باقی می‌ماند. هر چند با به کارگیری ابزار مونیتور عصبی ـ عضلانی مشخص شده است که بقایای بعضی از اثرات پنهان فلج‌کننده عضلانی تا بیش از ۱

1- TOF Ratio
2-Fades




**شکل ۸-۲۷.** بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از توبوکورارین طی بیهوشی با هالوتان و ایزوفلوران در فرد بیمار، توجه کنید که در درجات یکسان از بیهوشی، ایزوفلوران خیلی بیشتر از هالوتان موجب تقویت بلوک می‌شود. MAC= حداقل غلظت آلوئولی.

ساعت ادامه می‌یابند و پیامدهای عوارض احتمالی نظیر آسپیراسیون و کاهش هیپوکسی افزایش می‌یابد. قدرت و طول اثر سایر داروهای غیردپلاریزان در جدول ۱-۲۷ آورده شده است. علاوه بر طول اثر، یکی از مهم‌ترین خواصی که باعث تمایز شل‌کننده‌های غیردپلاریزان می‌شود، زمان شروع اثر بلوک‌کنندگی آن‌هاست. خصوصیتی که نقش مهمی را در تعیین میزان فرصت جهت انجام انتولاسیون نای، دارا می‌باشد. از جمله داروهای غیردپلاریزان در دسترس، می‌توان به روکورونیوم، یکی از سریع‌الاثرترین این داروها (۱۲۰-۶۰ ثانیه) اشاره نمود.

### B. داروهای شل‌کننده دپلاریزان

پس از تجویز داخل وریدی سوکسینیل کولین به میزان ۰/۷۵-۱/۵mg/kg، فاسیکولاسیون گذرای عضلات قفسه سینه و شکم، طی ۳۰ ثانیه به وقوع می‌پیوندد، هر چند تأثیر ناشی ازداروهای بیهوشی عمومی و تجویز قبلی دوز کم شل‌کننده‌های عضلانی غیردپلاریزان، باعث تخفیف این آثار می‌شود. هنگامی که فلج عضلانی به سرعت آغاز می‌شود (< ۹۰ ثانیه)، عضلات دست، گردن، و پا به طور اولیه و سپس عضلات تنفسی، شروع به شل‌شدن می‌نمایند. به دنبال هیدرولیز سریع سوکسینیل کولین به وسیله کولین استراز موجود در پلاسما و کبد، اثر داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، کمتر از ۱۰ دقیقه به طول می‌انجامد (جدول ۱-۲۷).

## اثرات قلبی ـ عروقی

وکورونیوم، سیس‌آتراکوریوم[1] و روکورونیوم، همگی دارای اثرات کم یا ناچیز قلبی ـ عروقی‌می‌باشند. سایر داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان (پان‌کورونیوم، آتراکوریوم، میواکوریوم) با گیرنده‌های اتونوم و یا هیستامین عوارض قلبی ـ عروقی از خود نشان می‌دهند (جدول ۳-۲۷). توبرکورارین و تا حد کمتری آتراکوریوم، قادر هستند با رهایی سیستمیک هیستامین، ایجاد هیپوتانسیون نمایند، این درحالی است که دوزهای بالای توبوکورارین و متوکورین، احتمالاً باعث بلوک گانگلیونی می‌شوند. مصرف ترکیبات آنتی‌هیستامین قبل از این داروها، تا حد زیادی تأثیرات کاهش فشارخون را تعدیل می‌نماید. پان‌کورنیوم تا حد متوسطی باعث افزایش ضربان قلب، افزایش خفیف برون‌ده قلبی بدون تأثیر بر مقاومت عروقی‌سیستمیک و یاکاهش خفیف آن می‌شود. تاکی‌کاردی ناشی از پان‌کورونیوم، عمدتاً ناشی از تأثیر آن بر عصب واگ می‌باشد هر چند مکانیسم ثانویه رهایی نوراپی‌نفرین از انتهای اعصاب آدرنرژیک و بلوک بازجذب نوراپی‌نفرین نیز در این‌امر دخیل می‌باشند. اگرچه رهایی

1- Cisatracurium

جدول ۳-۲۷ جدول ۳-۲۷. اثرات داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی بر سایر بافت‌ها

| دارو | اثر بر گانگلیون اتونوم | اثر بر گیرنده‌های موسکارینی قلب | تمایل به آزادسازی هیستامین |
|---|---|---|---|
| **مشتقات ایزوکوینولین** | | | |
| آتراکوریوم | هیچ | هیچ | خفیف |
| سیساتراکوریوم | هیچ | هیچ | هیچ |
| توبوکورارین | بلوک ضعیف | هیچ | متوسط |
| **مشتقات استروئیدی** | | | |
| پان‌کورونیوم | هیچ | بلوک متوسط | هیچ |
| روکورینوم[1] | هیچ | خفیف | هیچ |
| وکورونیوم | هیچ | هیچ | هیچ |
| **سایر داروها** | | | |
| گالامین | هیچ | بلوک شدید | هیچ |
| سوکسینیل کولین | تحریک | تحریک | خفیف |

۱. واکنش‌های آلرژیک گزارش شده است.

هیستامین ناشی از بلوک‌کننده‌های عصبی ـ عضلانی (مانند آتراکوریوم)، باعث بروز برونکواسپاسم می‌شود ولی عمده‌ترین علت برونکواسپاسم پس از القاء بیهوشی، جایگذاری لوله نای می‌باشد.

تجویز سوکسینیل کولین طی بیهوشی ناشی از هالوتان، ممکن است باعث بروز آریتمی قلبی شود. دارو باعث تحریک گیرنده‌های اتونوم کولینرژیک، شامل هر دو نوع گیرنده نیکوتینی گانگلیون سمپاتیک و پاراسمپاتیک و همچنین گیرنده‌های موسکارینی قلب (مانند گره سینوسی)، می‌گردد. تجویز داورهای آنتی‌کولینرژیک (مانند گلیکوپیرولات، آتروپین) باعث کاهش پاسخ یونوتروپیک منفی و کرونوتروپیک ناشی از سوکسینیل کولین می‌گردد. طی تجویز دوزهای بالای سوکسینیل کولین، ممکن است اثرات یونوتروپیک مثبت و کرونوتروپیک، مشاهده شود. از سوی دیگر، به طور مکرر، مواردی از برادی‌کاردی به دنبال تجویز دوز دوم سوکسینیل کولین (در صورتی که کمتر از ۵ دقیقه بعد از دوز اولیه تجویز شود)، مشاهده شده است. با کمک داروهایی چون تیوپنتال، آتروپین، داروهای بلوک‌کننده گانگلیونی و حتی تجویز دوز پایین شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان (مانند روکورونیوم)، می‌توان از ایجاد برادی‌کاردی گذرا پیشگیری نمود. اثرات مستقیم میوکاردیال، افزایش تحریک موسکارینی و تحریکات گانگلیونی در ایجاد چنین برادی‌کاردی سهیم می‌باشند.

## سایر عوارض جانبی بلوک دپلاریزان

### A. هیپرکالمی

بیماران دچار سوختگی، آسیب عصبی و یا بیماری‌های عصبی و عضلانی، و ضربات مغز در سایر انواع تروما ممکن است دچار تکثیر گیرنده‌های استیل کولین پره‌جانکشنال شوند در طول تجویز سوکسینیل کولین، پتاسیم رهاشده از عضلات، احتمالاً به واسطه فاسیکولاسیون، افزایش می‌یابد. در صورتی که تکثیر گیرنده‌های اکستراجانکشنال به اندازه کافی باشد، پتاسیم ترشح شده ممکن است سبب ایست قلبی شود. زمان دقیق تکثیر گیرنده‌ها ناشناخته است. بنابراین بهتر است که از تجویز سوکسینیل کولین در ا ین افراد اجتناب شود.

### B. افزایش فشار داخل کره چشم

تجویز سوکسینیل کولین، ممکن است باعث شروع سریع افزایش فشار کره چشم (<۶۰ ثانیه) شود. این اثر طی ۲ تا ۴ دقیقه به اوج رسیده و بعد از ۵ دقیقه کاهش می‌یابد. مکانیسم آن انقباضات تونیک میوفیبریل‌ها یا اتساع گذرای عروق خونی کوروئیدال چشمی می‌باشد. با وجود افزایش فشار داخل چشمی، مصرف سوکسینیل کولین جهت جراحی‌های چشمی کنترااندیکه نمی‌باشد. مگر آن که در اثر تروما، اتاقک قدامی چشم (کره چشم)[1] در اثر تروما از هم گسیخته شده باشد.

1- Open globe

**C. افزایش فشار داخل معده**

فاسیکولاسیون‌های ناشی از سوکسینیل کولین در افراد عضلانی، باعث افزایش فشار داخل معده به میزان $5-40 CmH_2O$ شده و خطر ایجاد رگورژیتاسیون و آسپیراسیون محتویات معده را افزایش می‌دهد. وقوع چنین عارضه‌ای در بیماران دچار تأخیر تخلیه معده (به عنوان مثال بیماران دیابتی)، آسیب‌های ناشی از تروما (مانند یک حالت اورژانسی)، اختلال عملکرد مری و چاقی‌های مرضی، محتمل‌تر می‌باشد.

**D. دردهای عضلانی**

میالژی، یکی از شایع‌ترین شکایت پس از عمل جراحی در بیماران بسیار عضلانی و کسانی که دوزهای بالای (بیشتر از 1/5mg/kg) سوکسینیل کولین را دریافت داشته‌اند، می‌باشد. تعیین میزان دقیق بروز میالژی ناشی از فاسیکولاسیون عضلانی، دشوار می‌باشد چرا که فاکتورهای مخدوش‌کننده‌ای چون روشی بیهوشی، نوع عمل و وضعیت بدن حین جراحی در این زمینه تأثیرگذار می‌باشند. با این وجود میزان بروز میالژی از کمتر از ۱٪ تا ۲۰٪ تخمین زده می‌شود. این عارضه به میزان بیشتری در بیماران، پس از جراحی‌های سرپایی روی می‌دهد تا بیماران بستری شده در بیمارستان. به نظر می‌رسد، پیدایش درد، ثانویه به انقباضات ناهماهنگ فیبرهای عضلانی مجاور قبل از آغاز فلج روی دهد. با این وجود و با در نظر گرفتن فاکتورهای مخدوش‌کننده، هنوز دقیقاً مشخص نمی‌باشد که آیا بروز دردهای عضلانی پس از مصرف سوکسینیل کولین بالاتر از زمانی است که از داروهای شل‌کننده عضلانی غیردپلاریزان استفاده می‌شود یا خیر.

## تداخلات با سایر داروها

**A. داروهای بیهوشی**

داروهای بی‌هوشی استنشاقی، به گونه‌ای وابسته به دوز، اثرات بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان را تقویت می‌نمایند. از میان داروهای بیهوشی عمومی که مورد مطالعه قرار گرفته است، داروهای بیهوشی استنشاقی به ترتیب زیر، اثرات شل‌کنندگی عضلات را افزایش می‌دهند: ایزوفلوران (حداکثر)، سووفلوران[1]، دسفلوران، انفلوران و هالوتان اکسید نیترو (حداقل) (شکل ۸-۲۷). از مهم‌ترین عواملی که در تداخلات فوق تأثیر دارند می‌توان به موارد زیر اشاره نمود: (۱) سرکوب سیستم عصبی در مکان‌های پروگزیمال اتصال عصب به عضله (به بیان دیگر دستگاه اعصاب مرکزی)؛ (۲) افزایش جریان خون عضلات (افزایش اتساع عروقی ناشی از داروهای بی‌هوشی‌دهنده استنشاقی) که باعث می‌شود میزان بیشتری از داروی شل‌کننده به ناحیه اتصال عصبی ـ عضلانی برسد؛ و (۳) کاهش حساسیت غشا نسبت به دپولاریزاسیون قبل از ناحیه اتصال.

یک تداخل نادر سوکسینیل کولین و هوشبرهای استنشاقی، منجر به بروز سندرم هیپرترمی بدخیم می‌شود. وضعیتی که باعث رهاسازی غیرطبیعی کلسیم از ذخایر خود در عضلات اسکلتی می‌گردد. این عارضه با تجویز دانترولن تحت درمان قرار می‌گیرد و در ادامه مطالب مربوط به داروهای اسپاسمولیتیک و همچنین در فصل ۱۶، مورد بحث قرار می‌گیرد.

**B. آنتی‌بیوتیک‌ها**

گزارشات فراوانی مبنی بر تأثیر افزاینده آنتی‌بیوتیک‌ها (مانند آمینوگلیکوزیدها) بر بلوک عصبی ـ عضلانی وجود دارد. بسیاری از این آنتی‌بیوتیک‌ها باعث کاهش رهاسازی استیل کولین (مشابه حالتی که با مصرف منیزیوم روی می‌دهد) می‌شوند. به نظر می‌رسد، مکانیسم چنین اثراتی، بلوک کانال‌های کلسیمی ویژه از نوع P، در انتهای اعصاب حرکتی باشد.

**C. داروهای بی‌حسی موضعی و داروهای ضد آریتمی**

دوزهای کم داروهای بی‌حسی موضعی با تأثیرات عصبی بر ناحیه پیش اتصالی می‌توانند باعث کاهش تقویت پس تتانیک شوند. دوزهای بالاتر این داروها باعث بلوک انتقالات عصبی ـ عضلانی می‌شود. دوزهای بالاتر داروهای بی‌حسی موضعی، با بلوک کانال‌های یونی گیرنده‌های نیکوتینی، انقباضات عضلانی ناشی از استیل کولین را مهار می‌کند. در عمل، با مصرف داروهای ضد آریتمی بلوک‌کننده کانال‌های سدیمی مثل کینیدین، اثرات مشابهی دیده می‌شود ولی دوزهای معمول این داروها که جهت آریتمی‌ها مصرف می‌شود، تظاهرات بالینی خاصی به وجود نمی‌آورند و یا این تظاهرات بسیار جزئی می‌باشد. غلظت‌های بالاتر بوپی‌واکائین[2]، مستقل از مصرف همزمان داروهای شل‌کننده، با بروز آریتمی‌های قلبی همراه بوده است.

**D. سایر داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی**

تجویز دوزهای کم از بلوک‌کننده‌های غیردپلاریزان قادر به خنثی‌کردن آثار دپلاریزاسیون سوکسینیل کولین در صفحه انتهایی می‌باشد. جهت جلوگیری از فاسیکولاسیون ناشی از

1- Sevoflurane
2- Bupivacaine

تجویز سوکسینیل کولین، مقادیر کمی از یک داروی بلوک‌کننده غیردپلاریزان، (مانند d ـ توبوکورارین ۲mg به صورت IV یا پان‌کورونیوم ۰/۵mg IV) پیش از تجویز سوکسینیل کولین، توصیه می‌گردد. اگر چه این رویکرد باعث کاهش فاسیکولاسیون و میالژی‌های بعد از اعمال جراحی در بیماران می‌شود ولی در عین حال میزان دوز مورد نیاز جهت بروز آثار شل‌کنندگی عضلانی سوکسینیل کولین را، ۹۰–۵۰ درصد افزایش داده و در بیماران هوشیار باعث ایجاد احساس ضعف و رخوت می‌گردد. به همین دلیل امروزه پره ـ کورایزاسیون قبل از تجویز سوکسینیل کولین جای چندانی در اقدامات بالینی ندارد.

## تأثیر بیماری و سن بر پاسخ‌های عصبی ـ عضلانی

بسیاری از بیماری‌ها قادر به افزایش یا کاهش اثرات بلوک‌کنندگی عصبی ـ عضلانی ناشی از شل‌کننده‌های عضلانی غیردپلاریزان می‌باشند. میاستنی‌گراویس باعث تشدید بلوک ناشی از این داروها، می‌شود. کاهش کلیرانس کبدی و کلیوی دارو در سنین بالا، باعث طولانی‌شدن مدت اثر داروهای شل‌کننده غیردپلاریزان می‌گردد. به همین دلیل میزان دوز تجویزی داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی در بیماران مسن (بالای ۷۰ سال) باید کاهش یابد.

در مقابل، بیماران دچار سوختگی‌های شدید و بیماران دچار بیماری‌های نورون محرکه فوقانی، نسبت به داروهای شل‌کننده عضلانی، مقاومت از خود نشان می‌دهند. علت این کاهش حساسیت، احتمالاً تکثیر گیرنده‌های خارج محل اتصال می‌باشد که باعث افزایش دوز مورد نیاز داروهای شل‌کننده غیردپلاریزان جهت بلوک تعداد مناسبی از این گیرنده‌ها می‌گردد.

## بهبود آثار داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان

داروهای مهارکننده کولین استراز قادر هستند به گونه‌ای مؤثر با بلوک عصبی ـ عضلانی ناشی از داروهای غیر دپلاریزان مقابله نمایند. فارماکولوژی عمومی این داروها در فصل ۷ مورد بحث قرار گرفته است. **نئوستیگمین**[1] و **پیریدوستیگمین**[2]، عمدتاً با مهار استیل کولین استراز و افزایش میزان استیل کولین در صفحه حرکتی انتهایی، با اثرات بلوک عصبی ـ عضلانی داروهای غیر دپلاریزان، مقابله می‌نمایند. همچنین داروهای مهارکننده کولین استراز، به میزان خفیفی باعث افزایش رهاسازی این ناقل از انتهای اعصاب حرکتی می‌شوند. در مقابل، **ادرفونیوم**، تنها با مهار فعالیت استیل کولین استراز، بلوک عصبی ـ عضلانی را مهار می‌نماید. ادروفونیوم شروع اثر سریع‌تری دارد اما نسبت به نئوستیگمین قدرت کمتری در خنثی نمودن بلوک‌های شدید عصبی عضلانی دارد. چنین تفاوتی در میزان بهبود از "**بلوک باقی‌مانده**[3]"، بلوک عصبی ـ عضلانی که پس از اتمام جراحی و بازگشت بیمار به اتاق بستری همچنان پایدار باقی می‌ماند، اهمیت می‌یابد. ممکن است هیپوونتیلاسیون ناشی از بلوک باقی‌مانده روی دهد که گاه ممکن است در بیمارانی که به آنها طی دوره بهبود سریع، داروهای تضعیف‌کننده دستگاه اعصاب مرکزی تجویز شده، منجر به هیپوکسی و یا حتی آپنه گردد.

**سوگام مادکس**[4] یک داروی جدید معکوس‌کننده اثر داروهای بلوک‌کننده عصب ـ عضله است که در اروپا به تأیید رسیده است. در حال حاضر در فاز ۳ کارآزمایی بالینی بوده اما جهت مصرف در ایالات متحده آمریکا به تأیید نرسیده است. تأثیر آن از این جهت به تأخیر افتاده زیرا سبب اختلالات انعقادی و ازدیاد حساسیت در واکنش‌های حساسیت‌زا می‌شود. سوگام مادکس یک r- سیکلودکسترین با یک ساختار حلقوی بزرگ با ۱۶ گروه هیدروکسیل که به سمت داخل قرار داشته و ۸ گروه کربوکسیل قطبی که به سمت خارج دارد که به صورت قدرتمندی به روکورنیوم در نسبت ۱ به ۱ متصل می‌شود. با اتصال به روکورونیوم سوگام مادکس سبب کاهش غلظت پلاسمایی روکورنیوم شده و سبب انتشار و برگشت روکورونیوم از محل عصب ـ عضله به جریان خون می‌شوند. سوگام مادکس همچنین می‌تواند به مسدودکننده‌های عصب ـ عضله استروئیدی نظیر روکورونیوم و پانکورونیوم، اما با قدرت کمتر، متصل شده و آنها را خنثی کند.

کارآزمایی‌های بالینی ایمنی و کارآیی سوگام مادکس را از محدوده ۰/۵ تا ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم تعیین نموده‌اند. این کارآزمایی تفاوتی بین شیوع عوارض جانبی در بین گروه‌های دریافت‌کننده پلاسبو (کنترل منفی) و نئوستیگمین و یا سوگام مادکس نشان ندادند. به‌طور معمول ۳ محدود دوز: ۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم جهت معکوس کردن بلوک عصبی ـ عضلانی سطحی، ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم جهت معکوس کردن بلوک عصب ـ عضله عمیق و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم جهت خنثی کردن بلوک عصب ـ عضله متوسط ناشی از روکورونیوم تجویز می‌شود. کمپلکس سوگام مادکس و روکورونیوم به‌طور تیپیک و تغییرنیافته ظرف ۲۴ ساعت در ادرار در فرد با کلیه سالم دفع می‌شود. به هر حال در

1- Neostigmine
2- Pyridostigmine
3- Residual block
4- Sugammadex

فرد مبتلا به کلیه غیرطبیعی ممکن است این زمان طولانی‌تر شود. به علت تشکیل کمپلکس قدرتمند با روکورونیوم هیچ علائمی از برگشت بلوک عصب ـ عضله ظرف مدت ۴۸ ساعت در بیماران مشاهده شده است.

## کاربردهای داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی

### A. شل‌کردن عضلات جهت جراحی

یکی از مهم‌ترین کاربردهای داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی، تسهیل جراحی‌های داخلی می‌باشد. این امر به ویژه در اعمال جراحی داخل شکمی و داخل قفسه سینه، از اهمیت شایانی برخوردار است.

### B. انتوباسیون نای

بلوک‌کننده‌های عصبی ـ عضلانی با شل نمودن عضلات حلق و حنجره باعث تسهیل لارنگوسکوپی و جایگذاری لوله تراکئال می‌شوند. لوله‌گذاری نای، برقراری یک راه هوایی مناسب را امکان‌پذیر نموده و خطر آسپیراسیون ریوی حین بیهوشی عمومی را کاهش می‌دهد.

### C. کنترل ونتیلاسیون

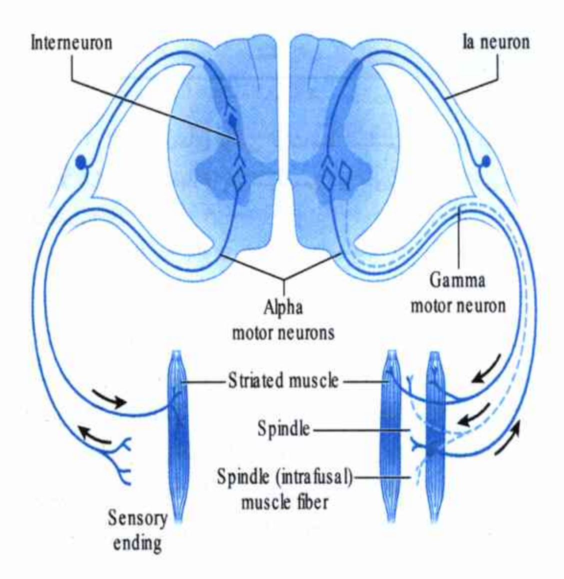
در بیماران به شدت بیماری که دچار اختلال تهویه‌ای به علل گوناگون می‌باشند (مانند برونکواسپاسم شدید، پنومونی، بیماری‌های انسدادی ریوی)، کنترل ونتیلاسیون جهت برقراری جریان دم و بازدم و پیشگیری از آتلکتازی، ضروری می‌باشد. در ICU، داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی با هدف کاهش مقاومت دیواره قفسه سینه (به بیان دیگر بهبود ظرفیت توراسیک) کاهش مصرف اکسیژن و افزایش همسان‌سازی با ونتیلاتور به شکل وسیعی تجویز می‌گردد.

### D. درمان تشنج

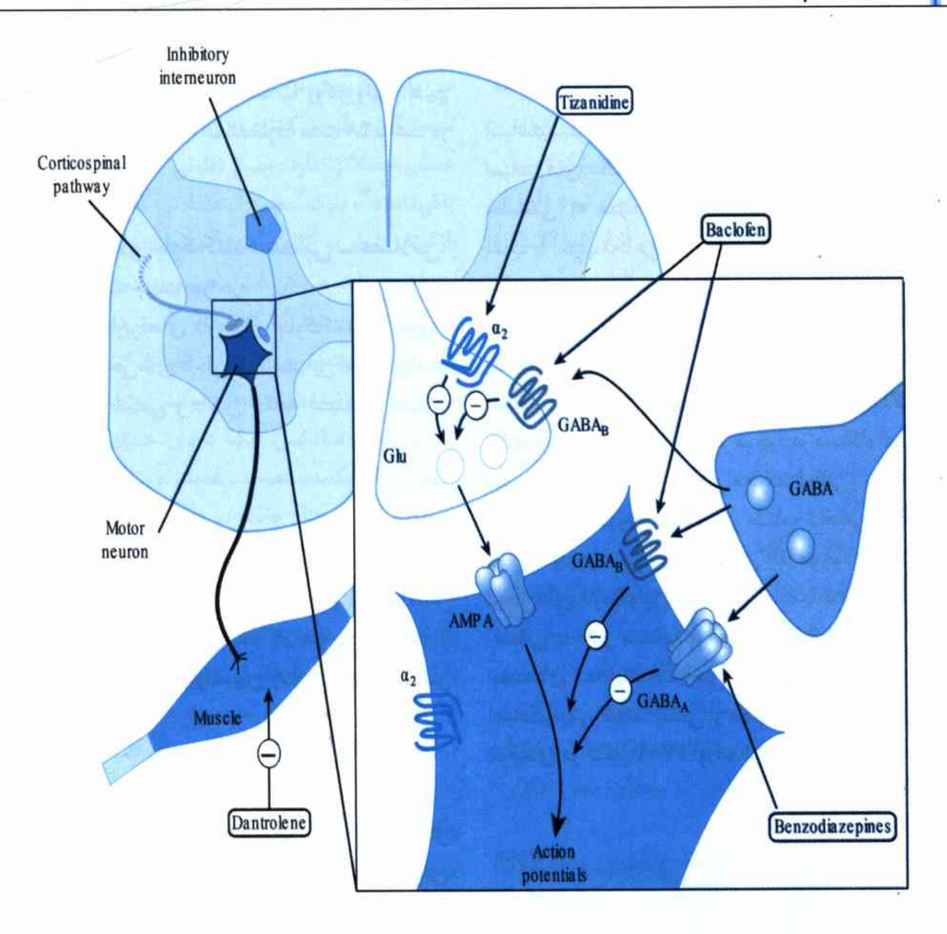
داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی (یعنی سوکسینیل کولین)، بعضاً جهت کاهش تظاهرات (حرکتی) محیطی تشنج‌های استاتوس اپیلپتیکوس یا مسمومیت‌های ناشی از داروهای بی‌حسی موضعی مورد استفاده قرار می‌گیرند. اگر چه چنین رویکردی در حذف تظاهرات عضلانی صرع، مفید می‌باشد ولی هیچ اثری بر فرآیند مرکزی ندارد، چرا که داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی قادر به عبور از سد خونی ـ مغزی نمی‌باشند.

## ■ داروهای اسپاسمولیتیک

اسپاستیسیتی، به صورت افزایش رفلکس‌های کششی تونیک و اسپاسم‌های عضلات خم‌کننده (به بیان دیگر، افزایش تون پایه عضلانی) به همراه ضعف عضلانی، تعریف می‌شود. این پدیده اغلب با آسیب نخاعی، فلج مغزی، مالتیپل اسکلروزیس (MS) و سکته‌های مغزی همراه است. این حالات همان طور که عضلات اسکلتی را درگیر می‌سازند باعث اختلال عملکرد روده و مثانه نیز می‌شوند. به نظر نمی‌رسد، مکانیسم زمینه‌ای چنین اسپاستیسیتی بالینی، صرفاً اختلال در قوس رفلکس کششی باشد، بلکه اختلال مراکز بالاتر موجود در دستگاه اعصاب مرکزی (به بیان دیگر اختلال نورون محرکه فوقانی) همراه با آسیب مسیرهای نزولی موجود در طناب نخاعی باعث افزایش تحریک‌پذیری نورون‌های حرکتی آلفا موجود در نخاع می‌شود. درمان‌های فارماکولوژیک ممکن است با تعدیل قوس رفلکس کششی یا تأثیر مستقیم بر عضلات اسکلتی (به بیان دیگر جفت‌های تحریک انقباضی)، باعث بهبود بعضی از علائم اسپاستیسیتی شوند. بعضی از مهم‌ترین ترکیبات دخیل در چنین فرآیندی در شکل ۹–۲۷ آورده شده‌اند.




**شکل ۹–۲۷.** شمایی از ساختارهای دخیل در قوس رفلکسی کششی (نیمه سمت راست). بیانگر تداخل فیبرهای اکسترافیوژال (عضلات استریاتد) با نورون‌های حرکتی آلفا و فیبرهای اینترافیوژال (در عضلات نخاعی) با نورون‌های حرکتی گاما است. نیمه چپ دیاگرام نشانگر رفلکس مهاری کمان است که شامل نورون‌های بینابینی مهاری است.




**شکل ۱۰-۲۷.** مکان‌های فرضی اثرات ضد اسپاسم تیزانیدین ($\alpha_2$)، بنزودیازپین‌ها ($GABA_A$) و باکلوفن ($GABA_B$)، در طناب نخاعی. تیزانیدین احتمالاً دارای اثرات مهاری پس‌سیناپسی نیز می‌باشد. دانترولن بر شبکه‌های سارکوپلاسمیک عضلات اسکلتی، اثر می‌نماید. Glu= نورون گلوتامینرژیک.

داروهای مؤثر بر قوس رفلکس، احتمالاً با تعدیل سیناپسهای تحریکی یا مهاری، اثرات خود را اعمال می‌نمایند (فصل ۲۱ را ببینید). بنابراین جهت کاهش رفلکس کشش بیش از حد، مطلوب آن است که فعالیت فیبرهای Ia که نورون‌های حرکتی اولیه را تحریک می‌نمایند، کاهش‌یافته و یا فعالیت نورون‌های واسطه‌ای مهاری افزایش داده شود. چنین ساختارهای با جزئیات بیشتر در شکل ۱۰-۲۷ نشان داده شده است.

انواع مختلفی از ترکیبات فارماکولوژیک به عنوان تضعیف‌کننده‌های قوس رفلکسی پلی‌سیناپتیک نخاعی شرح داده شده‌اند (مانند باربیتورات‌ها [فنوباربیتال]، و اترهای گلیسرول [مفنسین[1]]) که جهت درمان وضعیت‌های افزایش تونوسیته عضلانی به کار گرفته می‌شوند. هر چند، همان طور که در شکل ۱۰-۲۷ نشان داده شده است، تضعیف غیراختصاصی سیناپس‌های دخیل در قوس کششی، فعالیت مهاری گابائرژیک مطلوب را نیز همچون انتقالات گلوتامینرژیک تحریکی کاهش می‌دهند. داروهایی که در حال حاضر در دسترس می‌باشند، قادرند اسپاسم‌های عضلانی دردناک را تسکین بخشند، ولی تأثیر کمی در بهبود حرکتی فرد، دارا هستند (به عنوان مثال، حرکت و بازگشت به کار).

1- Mephenesin

## دیازپام

همان طور که در فصل ۲۲ شرح داده شده است، بنزودیازپین‌ها قادر هستند عملکرد GABA را در دستگاه اعصاب مرکزی، تسهیل نمایند. دیازپام[1] بر سیناپس‌های $GABA_A$ تأثیر می‌گذارد و تأثیر آن در کاهش اسپاستیسیته حداقل تا حدودی با واسطه طناب نخاعی روی می‌دهد، لذا در بیمارانی که تحت **آسیب‌های عرضی نخاعی**[2] قرار گرفته‌اند، مفید می‌باشد. اگرچه، دیازپام در بیماران دچار اسپاسم عضلانی با هر منشأ (از جمله تروماهای موضعی عضلات) مورد مصرف قرار می‌گیرد ولی در دوزهای مورد نیاز جهت کاهش تونوسیته عضلانی، باعث آرام‌بخشی نیز می‌گردد. دوز آغازین آن ۴mg/dL است که به تدریج تا میزان حداکثر ۶۰mg/dL افزایش می‌یابد. بنزودیازپین‌های دیگری نیز به عنوان اسپاسمولیتیک مورد استفاده قرار گرفته‌اند (مانند میدازولام)، ولی تجارب بالینی با آنها محدود می‌باشد.

## باکلوفن[3]

باکلوفن (P- کلروفنیل گابا[4])، به عنوان یک داروی مقلدGABA و قابل مصرف از طریق خوراکی، طراحی شده است و یک آگونیست گیرنده‌های $GABA_B$ می‌باشد. فعال‌شدن این گیرنده‌ها احتمالاً باعث افزایش هدایت یون $K^+$ و ایجاد هیپرپلاریزاسیون با سه مکانیسم می‌شود: (۱) بستن کانال‌های پیش‌سیناپسی کلسیم؛ (۲) افزایش هدایت $K^+$ پس‌سیناپسی؛ (۳) مهار اینفلکس کانال‌های کلسیمی دندریتیک (شکل‌های ۲-۲۴ و ۱۰-۲۷ را ببینید). باکلوفن همچنین از میزان درد بیماران دچار اسپاستیسیتی می‌کاهد. مکانیسم احتمالی آن احتمالاً مهار رهاسازی ماده P (نوروکینین -۱) در طناب نخاعی می‌باشد.

Cl–C₆H₄–CH(CH₂–COOH)–CH₂–NH₂

$Cl-C_6H_4-CH(CH_2-COOH)-CH_2-NH_2$

**Baclofen**

باکلوفن حداقل به اندازه دیازپام در کاهش اسپاستیسیتی مؤثر است و اثرات آرام‌بخشی آن نیز کمتر است. در مجموع، باکلوفن نیروی عضلانی را به اندازه دانترولن کاهش نمی‌دهد. باکلوفن به دنبال تجویز خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب شده و نیمه‌عمر پلاسمایی آن ۴-۳ ساعت می‌باشد. دوز آغازین آن ۱۵ میلی‌گرم و دو بار در روز می‌باشد که در صورت تحمل، تا ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه نیز قابل افزایش است. از جمله عوارض جانبی این دارو می‌توان به خواب‌آلودگی اشاره نمود، هر چند با مصرف طولانی‌مدت دارو، نسبت به اثرات آرام‌بخشی آن، تحمل ایجاد می‌شود. در بعضی از بیماران دچار صرع، مصرف این دارو، باعث افزایش فعالیت‌های تشنجی شده است. بنابراین قطع دارو باید به صورت تدریجی صورت پذیرد. در طول دوران حاملگی باکلوفن را بایستی با احتیاط مصرف نمود اگرچه از اثرات مستقیم باکلوفن به اختلالات جنینی و مالفورماسیون جنینی گزارشی وجود ندارد. اما دوزهای بالا سبب کلسیفیکاسیون جناغی و اومفالوسل می‌شود.

مطالعات مختلف، مؤید آن است که تجویز باکلوفن از طریق اینتراتکال، قادر به کنترل اسپاستیسیتی شدید و دردهای عضلانی می‌باشد که به درمان‌های دارویی با سایر روش‌های تجویز پاسخ نشان نداده‌اند. به علت خروج بسیار کم باکلوفن از طناب نخاعی، علائم محیطی بسیار کم و نادر می‌باشد. بنابراین غلظت‌های بالاتر دارو در سیستم عصبی مرکزی، قابل تحمل می‌باشد. تحمل نسبت به اثرات دارو طی چندین ماه پس از درمان روی می‌دهد، ولی جهت پابرجاماندن اثرات مفید دارو، می‌توان دوز دارو را افزایش داد. اگر چه یکی از دشواری‌های این روش جاگذاری کاتتر رهاکننده دارو در فضای ساب‌آراکنوئید خطر بروز سندرم قطع مصرف حاد به دنبال قطع درمان می‌باشد، ولی درمان طولانی مدت با باکلوفن اینتراتکال، کیفیت زندگی بیماران مبتلا به اختلالات اسپاستیک شدید را بهبود می‌بخشد. این تحمل در سال‌های اخیر به تأیید نرسیده است و کاهش پاسخ ممکن است به علت اختلال در عملکرد کاتتر باشد.

تجویز باکلوفن خوراکی در وضعیت‌های پزشکی متعددی از جمله دردهای سرکش ناحیهٔ پشت سندرم شخص سفت، نورالژی تری‌ژمینال، سردرد خوشه‌ای، سکه‌سکه سرکش اختلالات تیک، بیماری ریفلاکس معده‌ای و روده‌ای و اشتیاق برای الکل و کوکائین مورد مطالعه قرار گرفته است.

## تیزانیدین

همان طور که در فصل ۱۱، اشاره شد، آلفا-۲ آگونیست‌هایی چون کلونیدین و سایر ترکیبات ایمیدازول اثرات متنوعی بر دستگاه اعصاب مرکزی دارا می‌باشند که به خوبی شناخته نشده است. از جمله این اثرات می‌توان به توانایی این ترکیبات در کاهش اسپاسم‌های عضلانی اشاره نمود. تیزانیدین[5] دارای اثرات

1- Diazepam
2- Cord transection
3- Baclofen
4- P-chlorophenyl-GABA
5- Tizanidine

قابل توجه آگونیستی آدرنرژیک $\alpha_2$ می‌باشد و قادر است در دوزهایی که اثرات قلبی ـ عروقی کمتری نسبت به کلونیدین و دکسمدوتومیدین دارد، اسپاستیسیتی را کاهش دهد. تیزانیدین از لحاظ قدرت اثرات کاهش فشارخون تقریباً $\frac{1}{10}$ تا $\frac{1}{15}$ کلونیدین می‌باشد. مطالعات انسانی و حیوانی انجام شده، مؤید آن است که تیزانیدین مهار پیش سیناپسی و پس سیناپی را در طناب نخاعی تقویت می‌نماید. این دارو همچنین انتقال درد در شاخ خلفی نخاعی را نیز مهار می‌کند. اثرات تیزانیدین به واسطه باز گرداندن سرکوب مهاری نورون‌های بینابینی گروه II نخاعی، و بدون القاء هیچگونه تغییری در خصوصیات ذاتی عضلات، می‌باشد.

براساس کارآزمایی‌های بالینی انجام شده با دوزهای خوراکی تیزانیدین، تأثیر این دارو در کاهش اسپاسم عضلانی با داروهایی چون دیازپام، باکلوفن و دانترولن قابل مقایسه می‌باشد. تیزانیدین ضعف عضلانی بسیار خفیفی ایجاد می‌کند. اما دارای طیف وسیعی از عوارض شامل خواب‌آلودگی، کاهش فشارخون، سرگیجه، خشکی دهان، سمیت کبدی و آستنی[1] می‌باشد. خواب آلودگی ناشی از این دارو را می‌توان با مصرف آن در شب‌ها کنترل کرد. تیزانیدین فارماکوکینتیک خطی داشته و دوزاژ مورد نیاز در میان بیماران مختلف متفاوت است دوزاژ بایستی در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و کلیوی تعدیل شود. تیزانیدین در تداخل دارو ـ دارو دخالت دارد. سطح پلاسمایی در پاسخ به مهار CYP1A2 افزایش می‌یابد. تیزانیدین خود CYP1A1 را فعال می‌کند. این آنزیم مسئول تبدیل کلسترول به پرگنولونون است. علاوه بر تأثیرگذاری آن در شرایط اسپاستیک، تیزانیدین در کنترل میگرن نیز مؤثر می‌باشد.

## سایر داروهای اسپاسمولیتیک عمل‌کننده مرکزی

**گاباپنتین**[2] یک داروی ضدصرع می‌باشد (رجوع به فصل ۲۴)، که در مطالعات بسیاری که بر بیماران مبتلا به MS انجام شده است، اثرات قابل توجه اسپاسمولیتیک از خود نشان داده است. پره‌گابالین[3] از آنالوگ‌های جدیدتر گاباپنتین است که اثرات مفید آن در تسکین اختلالات دردناک که اسپاسم‌های عضلانی در آن نقش دارند، به اثبات رسیده است. مطالعات اولیه انجام شده مؤید اثرات اسپاسمولیتیک **پروگابید**[4] و **گلیسین**[5] نیز می‌باشد. پروگابید، آگونیست $GABA_A$ و $GABA_B$ می‌باشد که دارای متابولیت‌های فعالی از جمله GABA می‌باشد. **گلیسین**، دیگر ناقل اسید آمینه مهاری می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). به نظر می‌رسد تجویز خوراکی آن نیز از نظر فارماکولوژیک فعال باشد و همچنین این ترکیب، به سادگی از سد خونی ـ مغزی عبور نماید. **ایدروسیلامید**[6] و **ریلوزول**[7]، داروهای جدیدتری هستند که در درمان اسکلروز جانبی آمیوتروفیک[8] مفید می‌باشند و به نظر می‌رسد احتمالاً با مهار انتقالات گلوتاماترژیک در دستگاه اعصاب مرکزی، دارای اثرات کاهنده اسپاسم باشند.

## دانترولن

دانترولن[9] از مشتقات هیدانتوئین و مشابه فنی‌توئین می‌باشدکه دارای خاصیت منحصر به فرد اسپاسمولیتیک می‌باشد. برخلاف داروهایی که بر دستگاه اعصاب مرکزی اثر می‌نمایند، دانترولن با تداخل در جفت‌شدن تحریک ـ انقباض رشته‌های عضلانی، نیروی عضلات اسکلتی را کاهش می‌دهد. یک پاسخ انقباض طبیعی شامل رهاسازی کلسیم از ذخایر مربوط در شبکه سارکوپلاسمی می‌باشد (شکل‌های ۱-۱۳ و ۱۰-۲۷ را ببینید) و این کلسیم باعث واکنش متقابل ایجادکننده کشش اکتین و میوزین می‌گردد. کلسیم، از طریق کانال‌های کلسیم که کانال گیرنده ریانودین[10] نام دارد، از شبکه سارکوپلاسمی آزاد می‌شود. این نام‌گذاری بدان علت است که آلکالوئید گیاهی ریانودین در ترکیب پروتئین کانال گیرنده موجود می‌باشد. در مورد کانال‌های RyR عضلات اسکلتی، ریانودین باعث تسهیل وضعیت باز کانال می‌شود.

Dantrolene

دانترولن با اتصال به RyR کانال‌های کلسیمی شبکه سارکوپلاسمیک و بلوک وضعیت باز کانال، با رهاسازی کلسیم تداخل می‌نماید. واحدهای حرکتی که سریع‌تر منقبض می‌شوند، نسبت به واحدهایی که آهسته پاسخ می‌دهند، حساس‌تر می‌باشند. اثرات انقباضی عضلات قلبی و عضلات صاف به

1- Asthenia
2- Gabapentin
3- Pregabalin
4- Progabide
5- Glycine
6- Idrocilamide
7- Riluzole
8- Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)
9- Dantrolene
10- Ryanodine receptor (RyR) channel

میزان بسیار خفیفی تحت تأثیر دانترولن قرار می‌گیردچرا که شبکه سارکوپلاسمیک در این نوع عضلات، حاوی کانال‌های RYR متفاوتی (RyR2) می‌باشد.

دوز شروع درمان با دانترولن معمولاً ۲۵mg روزانه و به صورت تک دوز می‌باشد که حداکثر تا ۱۰۰mg و چهار بار در روز افزایش می‌یابد. تنها حدود یک‌سوم دوز خوراکی دانترولن جذب می‌شود و نیمه عمر حذف دارو، حدوداً ۸ ساعت می‌باشد. از عوارض عمده دانترولن می‌توان به ضعف ژنرالیزه عضلانی، آرام‌بخشی و به ندرت هپاتیت اشاره نمود.

کاربرد ویژه دانترولن در درمان **هیپرترمی بدخیم**، یک اختلال نادر ارثی است که ممکن است با انواعی از محرک‌ها از جمله داروهای بی‌هوش‌کننده عمومی (مانند هوشبرهای استنشاقی) و داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی (مانند سوکسینیل کولین؛ همچنین فصل ۱۶ را ببینید) شعله‌ور گردد. بیمارانی که در معرض چنین خطری قرار دارند، دارای تغییرات‌ژنتیکی در رهاسازی $Ca^{2+}$ القا شده با واسطه $Ca^{2+}$ از طریق کانال‌های RyR1 یا نقص در توانایی شبکه سارکوپلاسمی در بسته‌بندی کلسیم با واسطه ناقلین $Ca^{2+}$ می‌باشند (شکل ۱۰-۲۷). بسیاری از موتاسیون‌ها که با چنین خطراتی همراهی دارند، شرح داده شده‌اند. پس از تجویز یک دوزداروی تحریک‌کننده، کلسیم به طور ناگهانی و به صورت طولانی مدت از شبکه سارکوپلاسمی رها شده و باعث انقباض گسترده عضلات، تولید اسید لاکتیک و افزایش دمای بدن می‌شود. درمان سریع جهت مهار اسیدوز، کاهش دمای بدن و کاهش رهاسازی کلسیم، ضروری است. جهت کاهش رهاسازی کلسیم، می‌توان از تجویز دانترولن داخل وریدی که با دوز ۱mg/kg داخل وریدی آغاز می‌شود، بهره گرفت. در صورت نیاز می‌توان دوز دانترولن را تکرار و تا حداکثر ۱۰mg/kg افزایش داد.

## توکسین بوتولینوم

کاربرد درمانی توکسین بوتولونیوم (BoNT) برای اهداف پزشکی و اسپاسم عضلات حاد در فصل ۶ اشاره شده است. این نوروتوکسین سبب اختلال نورونی شیمیایی و فلج موضعی، در هنگام تزریق به عضلات، می‌شود. هفت توکسین ایمونولوژیک زیرواحدهای هومولوگی دارند. پلی‌پپتید زنجیره سبک BoNT فعالیت کمی دارد تا اینکه به زنجیره سنگین (۱۰۰KDa) و زنجیره سبک (۵۰KDa) تبدیل می‌شود. زنجیره سبک، پروتئاز وابسته به روی، رها شدن استیل کولین را با اتصال به وزیکول و ازطریق تقسیم $SNAP^{-25}$* مهار می‌کند (BoNT-E, BoNT-A) یا سیناپتوبروین -۲ (BoNT-F, BoNT-D, BoNT-B).

تزریق موضعی به صورت توکسین بوتولونیوم در درمان کوتاه مدت (۱ تا ۳ ماه به ازای هر درمان) چروک‌های ناشی از چشم و دهان استفاده می‌شود. تزریق موضعی سم بوتولونیوم همچنین درمان مفیدی برای اختلال اسپاستیک جنرالیزه کاربرد دارد. (برای مثال فلج مغزی). اغلب مطالعات بالینی نشان می‌دهند که تجویز در یک یا دو اندام می‌تواند پایداری درمانی را برای هفت‌ها یا ماه‌ها فراهم کند نسبت به زمانی که به صورت دوز منفرد تجویز می‌شود. BoNT جایگزین داروهای آنتی‌کولینرژیک در درمان دیستونی شده است. اخیراً تأیید FDA در درمان بی‌اختیاری ادراری ناشی از مثانه پرکار و درمان میگرن رسیده است. اغلب مطالعات چندین فرمولاسیون از BoNT تیپ A را استفاده کرده‌اند اما تیپ B آن نیز در دسترس است.

عوارض جانبی شامل عفونت‌های دستگاه تنفس، ضعف عضلات، بی‌اختیاری ادراری، افتادن و درد می‌باشد. اگرچه عوارض ایمونولوژیک آن امروزه بسیار شدیدتر از قبل است اما مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تزریقات نبایستی در دوزهای کمتر از ۳ ماه یکبار صورت پذیرد. مطالعات جهت بررسی بی‌خطری تجویزهای مکرر این ماده همچنان در حال اجراست. علاوه بر عوارض یاد شده محدودیت‌های اقتصادی و قیمت بالای BoNT نیز مدنظر است. مطالعات آینده در حال اجرا در حال بررسی سروتیپ‌های دیگر BoNT نظیر BoNT-C و BoNT-F هستند تا بتوانند همان اثرات وابسته و عوارض جانبی کمتر را به دست بیاورند.

## داروهای مورد استفاده در درمان اسپاسم حاد و موضعی عضلات

داروهای کمتر مطالعه شده بسیاری با فعالیت مرکزی (مانند **کاریسوپرودول**[1]، **کلرفنزین**[2]، **کلرزوکسازون**[3]، **سیکلوبنزاپرین**[4]، **متاکسالون**[5]، **متوکاربامول**[6] و **ارفنادرین**[7])، جهت تسکین اسپاسم‌های حاد عضلانی ناشی از تروماهای موضعی یا کشیدگی‌های عضلانی، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. یافته‌ها، مؤید آن است که این داروها اثرات خود را عمدتاً در سطح ساقه مغز اعمال می‌نمایند. سیکلوبنزاپرین، را می‌توان به

1- Carisoprodol
2- Chlorphenesin
3- Chlorzoxazone
4- Cyclobenzaperine
5- Metaxalone
6- Methocarbamol
7- Orphenadrine

عنوان گونه اصلی داروهای این گروه، مورد توجه قرار داد. سیکلوبنزاپرین از نظر ساختاری شباهت زیادی با داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای دارد و همچنین دارای عوارض ضدموسکارینی می‌باشد. این دارو در درمان اسپاسم‌های عضلانی ناشی از فلج مغزی یا آسیب‌های طناب نخاعی بی‌تأثیر است. به دلیل عوارض قدرتمند ضدموسکارینی، این دارو ممکن است باعث آرام‌بخشی بیش از حد، گیجی و توهمات بینایی گردد. دوز مورد نیاز سیکلوبنزاپرین جهت اسپاسم‌های عضلانی ناشی از آسیب‌های حاد، ۴۰mg-۲۰ روزانه و در دوزهای خوراکی منقسم می‌باشد.

## پاسخ مطالعه مورد

به دلیل تروما و درد ناشی از آن، به نظر می‌رسد که تخلیه معده با تأخیر صورت پذیرد. به منظور اجتناب از آسپیراسیون احتمالی ناشی از انتوباسیون، یک دارو شل‌کننده عضلانی بسیار سریع‌الاثر بایستی مصرف شود. بنابراین می‌توان عملکرد مجاری هوایی را با لوله داخل نایی بهبود بخشید. بنابراین سوکسینیل کولین داروی انتخابی در این فرد می‌باشد. علیرغم اثرات جانبی آن، سوکسنیل کولین سریع‌ترین مکانیسم اثر را در میان تمام شل‌کننده‌های عضلانی موجود دارد. یک جایگزین سوکسینیل کولین مصرف دوزهای زیاد (بیش از ۱/۲mg/kg) از روکورونیوم (شل‌کننده عضلانی غیردپولاریزان) است. در این دوز روکورونیوم شروع اثر بسیار سریعی داشته که تا حدودی مشابه سوکسینیل کولین بوده اما دقیقاً مساوی با آن نیست.

هم سوختگی و هم آسیب‌های نورولوژیک عامل بیان گیرنده‌های استیل‌کولین در خارج از محل اتصال عصب عضله می‌باشد. در بیمارانی که به چنین سوختگی‌هایی مبتلا می‌شوند، سوکسینیل کولین می‌تواند سبب هایپرکالمی تهدیدکننده حیات شود. اگر چه تجویز دارو بلافاصله پس از وقوع آسیب نورولوژیک سبب هایپرکالمی خطرناک نمی‌شود، اما در بیماران مبتلا به فلج مزمن مصرف آن ممکن است منجر به هایپرکالمی شود. بنابراین سوکسنیل کولین در بیماران مبتلا به فلج یکطرفه طول کشیده منع مصرف دارد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic Name | Available As |
|---|---|
| **NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUGS** | |
| Atracurium | Generic |
| Cisatracurium | Generic, Nimbex |
| Pancuronium | Generic |
| Rocuronium | Generic, Zemuron |
| Succinylcholine | Generic, Anectine, Quelicin |
| Tubocurarine | Generic |
| Vecuronium | Generic, Norcuron |
| **REVERSAL AGENTS** | |
| Neostigmine | Generic |
| Edrophonium | Generic |
| Sugammadex (not available in the USA) | Bridion |
| **MUSCLE RELAXANTS (SPASMOLYTICS)** | |
| Baclofen | Generic, Lioresal, Gablofen |
| Botulinum toxin type A | Botox, Dysport, Xeomin |
| Botulinum toxin type B | Myobloc |
| Carisoprodol | Generic, Soma, Vanadom |
| Chlorzoxazone | Generic |
| Cyclobenzaprine | Generic, Amrix, Fexmid, Flexeril |
| Dantrolene | Generic, Dantrium, Revonto |
| Diazepam | Generic, Valium, Diastat |
| Gabapentin | Generic, Neurontin, Gabarone |
| Note: This drug is labeled for use only in epilepsy and postherpetic neuralgia. | |
| Metaxalone | Generic, Skelaxin |
| Methocarbamol | Generic, Robaxin |
| Orphenadrine | Generic, Norflex, others |
| Riluzole | Generic, Rilutek |
| Note: This drug is labeled only for use in amyotrophic lateral sclerosis. | |
| Tizanidine | Generic, Zanaflex |

خلاصه: داروهای مورد استفاده

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی دپلاریزان** | | | | |
| • سوکسینیل کولین | آگونیست گیرنده‌های استیل‌کولین به ویژه در محل صفحه عصبی ـ عضلانی. دپلاریزه‌کننده، می‌تواند گیرنده‌های نیکوتینی گانگلیونی استیل‌کولین و موسکارینی استیل‌کولین در قلب را تحریک کند. | دپلاریزان اولیه که باعث ایجاد انقباضات گذرا و به دنبال آن ایجاد فلج شل طول کشیده می‌شود. پس از دپلاریزاسیون، رپلاریزاسیون که همچنین با فلج همراه است، ادامه می‌یابد. | لوله‌گذاری تراشه در شروع فرآیند بیهوشی، به ندرت کنترل انقباضات عضلانی طی استاتوس اپیلپتیکوس | متابولیسم سریع توسط کولین استراز پلاسمایی. طول اثر طبیعی: حدود ۵ دقیقه. سمیت: آریتمی، هیپرکالمی. افزایش فشار گذرای داخل شکمی و داخل کره چشم. دردهای پس از عمل جراحی |
| **داروهای بلوک کننده عصبی ـ عضلانی غیردپلاریزان** | | | | |
| • d ـ توبوکورارین | آنتاگونیست رقابتی در سطح گیرنده‌های Ach، به ویژه در صفحه عصبی ـ عضلانی | مهار دپلاریزاسیون توسط Ach، ایجاد فلج شل. رهاسازی هیستامین و کاهش فشارخون. بلوک ضعیف گیرنده‌های Ach عضلات قلبی | شل‌شدن طولانی‌مدت جهت اعمال جراحی، از کاربرد آن با ورود داروهای غیردپلاریزه کننده، جدیدتر، کاسته شده است. | دفع کلیوی. طول اثر: ۶۰-۴۰ دقیقه. سمیت: رهاسازی هیستامین. کاهش فشارخون، آپنه طول کشیده |
| • سیزاتراکوریوم | مشابه توبوکورارین | همچون توبوکورارین ولی فاقد اثرات رهاکننده هیستامین و اثرات ضد موسکارینی می‌باشد. | شل‌شدن طولانی‌مدت جهت اعمال جراحی، شل‌کردن عضلات تنفسی جهت تسهیل ونتیلاسیون مکانیکی در بخش مراقبت‌های ویژه | به فعالیت کبدی یا کلیوی وابسته نیست. طول اثر: ۴۵–۲۵ دقیقه. سمیت: آپنه طول کشیده ولی سمیت کمتری از آتراکوریوم دارد. |
| • روکورونیوم | مشابه سیزاتراکوریوم | مشابه سیزاتراکوریوم ولی اثرات ضد موسکارینی کمی دارد. | همچون سیزاتراکوریوم. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی نیز مفید است. | متابولیسم کبدی. طول اثر: ۳۵-۲۵ دقیقه. سمیت: همچون سیزاتراکوریوم. |
| • وکورونیوم: طول اثر متوسط؛ در کبد متابولیزه می‌شود. | | | | |
| **داروهای ضد اسپاسم با اثرات مرکزی** | | | | |
| • باکلوفن | آگونیست $GABA_B$، تسهیل مهار نخاعی نورون‌های حرکتی | مهار پیش و پس‌سیناپسی برون‌ده حرکتی | موارد شدید اسپاسم‌های ناشی از فلج مغزی، MS و سکته‌های مغزی | خوراکی، اینتراتکال. سمیت: آرامش‌بخشی، ضعف |
| • سیکلوبنزاپرین | مهار کمتر شناخته شده رفلکس کشش عضله در طناب نخاعی | کاهش رفلکس‌های عضلات هیپراکتیو، اثرات ضد موسکارینی | اسپاسم‌های حاد ناشی از آسیب عضلانی. التهابات | متابولیسم کبدی. طول اثر: ۶-۴ ساعت؛ سمیت: اثرات آنتی‌موسکارینی شدید |
| • کلروفنازین، متوکاربامول، ارفاناندرین، ... همچون سیکلوبنزاپرین همراه با درجات متغیری از اثرات آنتی‌موسکارینی | | | | |

خلاصه: داروهای مورد استفاده (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| • دیازپام | تسهیل انتقالات GABA در دستگاه اعصاب مرکزی (فصل ۲۲ را ببینید) | افزایش مهار بین نورونی آوران‌های اولیه حرکتی در طناب نخاعی. اثرات آرامش‌بخش مرکزی | اسپاسم‌های مزمن ناشی از فلج مغزی، سکته مغزی، آسیب‌های طناب نخاعی، اسپاسم حاد ناشی از آسیب عضلات | متابولیسم کبدی. طول اثر: ۲۴-۱۲ ساعت. سمیت: فصل ۲۲ را ببینید. |
| • تیزانیدین | آگونیست گیرنده آدرنرژیک $\alpha_2$ در طناب نخاعی | مهار پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی برون‌ده رفلکس‌های حرکتی | اسپاسم‌های ناشی از MS، سکته مغزی و آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس | حذف کلیوی و کبدی، طول اثر: ۶-۳ ساعت. سمیت: ضعف، آرامش‌بخشی، کاهش فشارخون |
| **شل‌کننده‌های عضلانی با اثر مستقیم** | | | | |
| • دانترولن | مهار رهاسازی کانال‌های کلسیمی RyR1 در شبکه سارکوپلاسمیک عضلات اسکلتی | کاهش برهمکنش اکتین - میوزین. تضعیف انقباضات عضلات اسکلتی | IV: هیپرترمی بدخیم. خوراکی: اسپاسم‌های ناشی از فلج مغزی، آسیب طناب نخاعی و MS | IV، خوراکی. طول اثر: ۶-۴ ساعت. سمیت: ضعف عضلانی |
| • سم بوتولونیوم | الحاق پروتئین‌ها را در انتهای عصبی مهار می‌کند | فلج شل | اسپاسم ناشی از فلج مغزی، اسکلروز متعدد (MS)، مثانه بیش‌فعال، میگرن | تزریق مستقیم به عضله، طول دوره اثر ۲ تا ۳ ماه سمیت: ضعف عضلانی، افتادگی |



# کنترل دارویی پارکینسونیسم و دیگر اختلالات حرکتی

## مطالعه مورد

آرشیتکت ۶۴ ساله‌ای از ترمور دست چپ در حالت استراحت شاکی می‌باشد که این امر مشکلاتی را در نوشتن و طراحی برای وی ایجاد کرده است. وی همچنین متوجه شده است که قامتی خمیده پیدا کرده، هنگام راه‌رفتن، پای چپش را روی زمین می‌کشد و زمانی که می‌خواهد بچرخد احساس عدم تعادل می‌کند، ولی وی همچنان تمام فعالیت‌های روزانه‌اش را مستقل انجام می‌دهد. در معاینه متوجه چهره هیپومیمیا (چهره بدون احساس)، هیپوفونی (صدای آهسته)، ترمور دست و پای چپ حین استراحت، سختی خفیف تمام اعضای بدن، اختلال در تغییر سریع حرکات اندام سمت وی می‌شویم. سایر معاینات عمومی و نورولوژیک طبیعی می‌باشد. تشخیص احتمالی شما و پیش‌آگهی وضعیت وی چیست؟ وی مصرف آگونیست دوپامین را آغاز نموده است که به نظر می‌رسد به خوبی تحمل کند و دوز آن به صورت پایدار و درجه‌بندی شده افزایش داده است تا به حدود درمانی برسد. در حدود یک سال بعد وی و همسرش جهت پیگیری بازگشتند. به نظر می‌رسد که علیرغم هزینه‌های فراوانی که انجام داده‌اند، نتایج بسیار مفید نبوده است. با توجه به شرایط وی چگونه می‌توان بیماری و وضعیت وی را مدیریت کرد؟

تاکنون ناهنجاری‌های حرکتی بسیاری مورد شناسایی قرار گرفته است. **ترمور**[1] یا لرزش، حرکات نوسانی منظمی است حول یک مفصل که مهم‌ترین مشخصه آن ارتباط این ناهنجاری با حرکت می‌باشد. لرزش زمان استراحت مشخصه[2] پارکینسونیسم می‌باشد که اغلب همراه با سفتی و اختلال حرکات ارادی می‌باشد. ترمور همچنین ممکن است حین باقی‌ماندن در یک وضعیت مشخص (ترمور وضعیتی[3]) یا حین حرکت (ترمور توجهی[4]) روی دهد. یک ترمور وضعیتی بارز، نمای اصلی ترمور خوش‌خیم اساسی یا فامیلیال می‌باشد. ترمور عامدانه، در بیماران دارای ضایعه در ساقه مغز یا مخچه، به ویژه هنگامی که پایک مخچه‌ای فوقانی درگیر باشد، روی می‌دهد و همچنین ممکن است به عنوان یکی از تظاهرات مسمومیت با الکل یا داروهای دیگر بروز یابد.

**کره**[5]، شامل پرش‌های عضلانی نامنظم، غیرقابل پیش‌بینی و غیرارادی می‌باشد و در بخش‌های مختلف بدن روی می‌دهد و فعالیت‌های ارادی را مختل می‌سازد. در بعضی موارد، عضلات پروگزیمال اندام، به شدت درگیر می‌شوند و از آنجایی که این حرکات غیرطبیعی به شدت خشن می‌باشند از لفظ بالیسموس[6] جهت توصیف آن استفاده می‌شود. کره ممکن است ارثی بوده یا یکی از عوارض بعضی اختلالات عمومی پزشکی یا درمان با داروهای خاص باشد.

حرکات غیرطبیعی، ممکن است آهسته و شبیه حرکات به‌خودپیچیدن باشند (**آتتوز**[7])، در بعضی از موارد این حرکات دائمی هستند و بیشتر آنها را به عنوان وضعیت‌های غیرطبیعی (**دیستونی**[8]) در نظر می‌گیرند. آتتوز و یا دیستونی ممکن است

1- Tremor
2- Characteristic
3- Postural
4- Intention
5- Chorea
6- Ballismus
7- Athetosis
8- Dystonia

طی آسیب‌های مغزی قبل از تولد، صدمات مغزی فوکال یا ژنرالیزه، عارضه حاد یک دارو و یا همراه با اختلالات نوروژلوژیک گوناگون روی دهد و یا به صورت پدیده‌ای مجزا و با علتی ناشناخته تحت عنوان دیستونی پیچشی ایدیوپاتیک[1] یا دیستونی عضلانی دفورمانس[2] خوانده می‌شود. مکان‌های ژنی متعددی، بسته به سن شروع، نوع وراثت و پاسخ به درمان‌های دوپامینرژیک، گزارش شده‌اند. اساس فیزیولوژیک این اختلال شناخته شده نمی‌باشد و درمان‌های خشنودکننده‌ای جهت آن موجود نمی‌باشد.

**تیک‌ها**[3]، حرکات ناگهانی، غیرطبیعی و هماهنگی می‌باشند که به طور مکرر به ویژه در بچه‌ها و در ناحیه سر و صورت روی می‌دهند. این حرکات به طور ارادی برای مدت کوتاهی قابل مهار می‌باشد. از تیک‌های شایع برای مثال، می‌توان به بالاکشیدن مکرر بینی یا بالاانداختن شانه اشاره نمود. تیک‌ها ممکن است منفرد، متعدد، گذرا و یا مزمن باشند. سندرم ژیل دولاتوره[4]، با تیک‌های متعدد مزمن شناخته می‌شود. کنترل دارویی این تیک‌ها، در انتهای این فصل مورد بررسی قرار می‌گیرد.

بسیاری از حرکات غیرطبیعی به ناهنجاری‌های هسته‌های قاعده‌ای نسبت داده شده است. مدار پایه عقده قاعدگی شامل برهمکنش‌های سه لوپ نورونی است که شامل کورتکس، تالاموس و همچنین خود عقده‌های قاعده‌ای می‌باشند (شکل ۱–۲۸). با این حال عملکرد دقیق این ساختمان‌های آناتومیک، هنوز به وضوح دریافت نشده است و نمی‌توان علائم منفرد را به درگیری نواحی خاصی نسبت داد.

## ■ پارکینسونیسم

پارکینسونیسم[5]، با ترکیبی از علائم چون سختی عضلانی، کندی حرکات (برادی کینزی)، ترمور و ناپایداری وضعیت بدنی شناخته می‌شود و می‌تواند علل متنوعی داشته باشد اما معمولاً ایدیوپاتیک است (بیماری پارکینسون یا فلج آژیتانس[6]). با پیشرفت بیماری، بسیاری از مبتلایان دچار افت وضعیت شناختی نیز می‌شوند. سایر علائم غیرحرکتی که توجه رو به رشدی به آنها می‌شود. شامل اختلالات مؤثری نظیر (اضطراب و افسردگی) تغییرات شخصیتی، ناهنجاری‌های عملکرد اتونوم (عملکرد جنسی یا اسفنکترها، تنش، ناهنجاری‌های تعریق و اختلال در تنظیم فشارخون)، اختلالات خواب و درد و مشکلات حسی می‌باشد.



**شکل ۱–۲۸.** مدار فعالیت بین کورتکس، عقده قاعده‌ای و تالاموس. ناقلین عمده، مشخص شده‌اند. ناقلین عصبی اصلی نشان داده شده است. در بیماری پارکینسون، دژنراسیون بخش متراکم (pars compacta) ماده سیاه منجر به بیش‌فعالی مسیرهای غیراصلی (خطوط قرمز) و افزایش فعالیت گلوتامینرژیک در هسته‌های ساب‌تالاموس می‌گردد.

### پاتوژنز

به نظر می‌رسد که پاتوژنز پارکینسونیسم با مجموعه عواملی نظیر نقص در شکسته شدن پروتئین، تجمع پروتئین‌ها در داخل سلول، استرس اکسیداتیو، آسیب میتوکندریایی و آبشار التهابی و آپوپتوز همراه و مرتبط باشد. مطالعات انجام شده بر افراد دوقلو، مؤید آن است، که عوامل ژنتیکی نیز در بروز این اختلال نقش دارند، به ویژه زمانی که علائم این بیماری در سنین کمتر از ۵۰

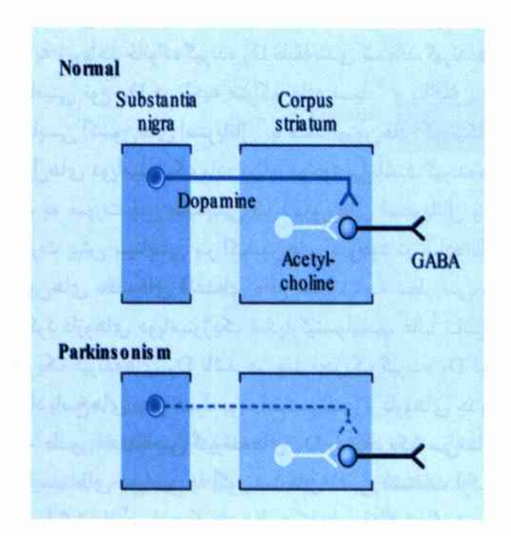
1- Idiopathic torsion dystonia
2- Dystonia musculorum deformans
3- Tics
4- Gilles de la tourette's syndrome
5- Parkinsonism
6- paralysis agitans

سال بروز یابد. ناهنجاری‌های ژنتیکی شناخته شده ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد را شامل می‌شود. موتاسیون‌های ژن سینوکلئین $\alpha$ که در موقعیت 4q21 قرار دارد، نسخه‌برداری دوگانه (duplication) و یا سه گانه (Triplication) از ژن نرمال سینوکلئین در بیماری پارکینسون دیده می‌شود که امروز به طور گسترده‌ای سینوکلینوپاتی نامیده می‌شود. موتاسیون ژن کیناز ۲ تکرار شده غنی از لوسین (LRRK2)[1] در 12cen، و ژن UCHL1، احتمالاً منجر به ایجاد پارکینسون به صورت اتوزومال غالب می‌شود. موتاسیون در ژن "پارکین" (6q25/2-q27) احتمالاً منجر به پارکینسون فامیلیال اتوزومال مغلوب با شروع زودهنگام یا پارکینسون اسپورادیک با شروع در نوجوانی می‌شود. بسیاری از ژن‌های دیگر و نواحی کروموزومی نیز با دیگر اقسام ارثی بیماری ارتباط دارند. توکسین محیطی و آندوژن نیز ممکن است در اتیولوژی این بیمار اهمیت داشته باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افزایش سطوح اسیداوریک می‌تواند نقش محافظت‌کنندگی داشته باشد اگر چه که بروز این بیماری در افراد دارای مشاغلی چون تدریس، مراقبت‌های بهداشتی و یا کشاورزی و یا در افرادی که در معرض منگنز، سرب و یا شرایط کمبود ویتامین D قرار دارند، بیشتر است.

چندین سال پیش با پید اشدن لوی بادی‌ها[2] (اجسام داخل سلولی که حاوی $\alpha$- سینوکلئین می‌باشند) در سلول‌های دوپامینرژیک جنینی که به مغز بیماران مبتلا به پارکینسون منتقل می‌شد سبب شد تا این فرضیه پیشنهاد شود که بیماری پارکینسون ممکن است بیانگر یک بیمار پریونی باشد.

رنگ‌آمیزی $\alpha$- سینوکلئین مشخص کرد که پاتولوژی آن بسیار گسترده‌تر از چیزی است که پیش از این شناخته شده بود. ابتدا در هسته‌های بویایی قرار گرفته و سپس به ساقه مغز پائینی می‌رسد (مرحله ۱۰ براک) سپس به ساقه مغز بالائی (مرحله ۲) و جسم سیاه (مرحله ۳) و مزوکورتکس و تالاموس (مرحله ۴) و در نهایت به بقیه قسمت‌های نئوکورتکس (مرحله ۵) می‌رسد. ویژگی‌های حرکتی بیماری پارکینسون در مرحله ۳ طبقه‌بندی براک مشخص می‌شود.

در پارکینسونیسم، غلظت معمول و نسبتاً بالای دوپامین در عقده‌های قاعده‌ای[3] کاهش می‌یابد. تلاش‌های فارماکولوژیک جهت بازگرداندن فعالیت دوپامینرژیک به وسیله آگونیست‌های لوودوپا و دوپامین، بسیاری از علائم حرکتی این اختلال، را تسکین می‌دهد. رویکرد جایگزین ولی تکمیل‌کننده، بازگرداندن توازن کولینرژیک و دوپامینرژیک در عقده‌های قاعده‌ای به وسیله داروهای ضد موسکارینی می‌باشد. اساس پاتوفیزیولوژیک چنین رویکرد درمانی آن است که نورون‌های دوپامینرژیک در ماده سیاه[4] که به طور طبیعی، برون‌ده سلول‌های گابا ارژیک در جسم مخطط را مهار می‌کنند، کاهش می‌یابند (شکل ۲-۲۸). داروهایی که به عنوان آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینرژیک عمل می‌کنند (مانند داروهای آنتی‌سایکوتیک؛ فصل ۲۹ را ببینید) و یا داروهایی که نورون‌های دوپامینرژیک ماده سیاه را تخریب می‌نمایند (مانند ۱- متیل -۴- فنیل -۱، ۲، ۳، ۶- تتراهیدروپیریدین[5] [MPTP]؛ به ادامه رجوع نمایید) نیز باعث ایجاد سندرم‌های پارکینسونیسم می‌شوند. بسیاری ناقلین دیگر نیز همچون نوراپینفرین، طی پارکینسونیسم در مغز کاهش می‌یابند ولی ارتباط مشخصی میان این کاهش و علایم بالینی کشف نشده است.




**شکل ۲-۲۸.** نمایی شماتیک از توالی نورونی دخیل در بروز پارکینسونیسم و کره هانتینگتون. **بالا:** نورون‌های دوپامینرژیک (تیره‌تر) که از ماده سیاه منشأ می‌گیرند، به طور طبیعی برون‌ده گاباارژیک استریاتوم را مهار می‌نمایند. حال آن که نورون‌های کولینرژیک (کمرنگ‌تر)، دارای اثرات تحریکی می‌باشند. **پایین:** از دست‌رفتن اختصاصی نورون‌های دوپامینی باعث بروز پارکینسون می‌گردد (خط‌چین سبز).

---
1- leucine-rich repeat kinase 2
2- Lewy bodies
3- Basal ganglia
4- Substantia nigra
5- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

## لوودوپا

از آن جایی که دوپامین قابلیت عبور از سد خونی ـ مغزی را ندارد، تجویز محیطی آن هیچ اثری در درمان پارکینسونیسم نخواهد داشت. ولی (-) -۳- (۳، ۴- دی هیدورکسی فنیل) ـ ال ـ آلانین (لوودوپا[1])، پیش‌ساز متابولیک بلاواسطه دوپامین، توانایی ورود به مغز (از طریق حاملین L- آمینواسید، LAT) را دارا می‌باشد (شکل ۵-۶ را ببینید). تاکنون آگونیست‌های غیرکاته‌کولامینی بسیاری از گیرنده‌های دوپامین، ساخته شده‌اند که همان طور که ادامه شرح داده می‌شود ممکن است دارای فوائد بالینی مفیدی باشند.

جزئیات مربوط به گیرنده‌های دوپامینی در فصل‌های ۲۱ و ۲۹ مورد بحث قرار گرفته است. این گیرنده‌ها در ۵ زیرواحد حضور دارند. گیرنده‌های $D_1$ و $D_5$ برمبنای ویژگی‌های ژنتیکی و بیوشیمیایی به عنوان خانواده $D_1$ طبقه‌بندی شده‌اند، $D_2$، $D_3$ و $D_5$ به زیرواحد خانواده گیرنده $D_2$ طبقه‌بندی شده‌اند. گیرنده‌های دوپامینی نوع $D_1$ در ناحیه متراکم ماده سیاه[2] و ناحیه پیش سیناپسی اکسون‌های استریاتال[3] با منشا نورون‌های کورتیکال و سلول‌های دوپامینرژیک ماده سیاه، موجود می‌باشند. گیرنده‌های $D_2$، به صورت پس سیناپسی بر نورون‌های استریاتال و به صورت پیش سیناپسی بر اکسون‌های موجود در ماده سیاه نورون‌های عقده‌های قاعده‌ای واقع شده‌اند. به نظر می‌رسد، کارکرد داروهای دوپامینرژیک ضدپارکینسونیسم، غالباً ناشی از تحریک گیرنده‌های $D_2$ باشد هر چند تحریک گیرنده $D_1$ نیز با ایجاد پاسخ‌های بهتر همراه بوده است. بعضی از داروهای جدیدتر بـه طـور اختصاصی گیرنده‌های $D_3$ را تحریک می‌نمایند. آگونیست‌های دوپامین یا آگونیست‌های نسبی مشتقات ارگوت مانند لرگوتریل[4] و بروموکریپتین، محرک‌های قدرتمند گیرنده $D_2$ با خواص ضدپارکینسونیسم می‌باشند حال آن که بعضی از داروهای بلوک‌کننده خاص دوپامین که آنتاگونیست‌های اختصاصی $D_2$ می‌باشند، باعث بروز پارکینسونیسم می‌شوند.

### شیمی

دوپا، یک پیش‌ساز آمینواسیدی دوپامین و نوراپی‌نفرین می‌باشد (در فصل ۶ مورد بحث قرار گرفت). ساختار مولکولی آن در شکل ۳-۲۸ نشان داده شده است. لوودوپا، ایزومر فضایی چپ‌گرد دوپا می‌باشد.

HO, HO — $CH_2-CH(NH_2)-COOH$
Dihydroxyphenylalanine (DOPA)

HO, HO — $CH_2-C(CH_3)(NH-NH_2)-COOH$
Carbidopa

$CH_2-CH(CH_3)-N(CH_3)-CH_2-C\equiv CH$
Selegiline

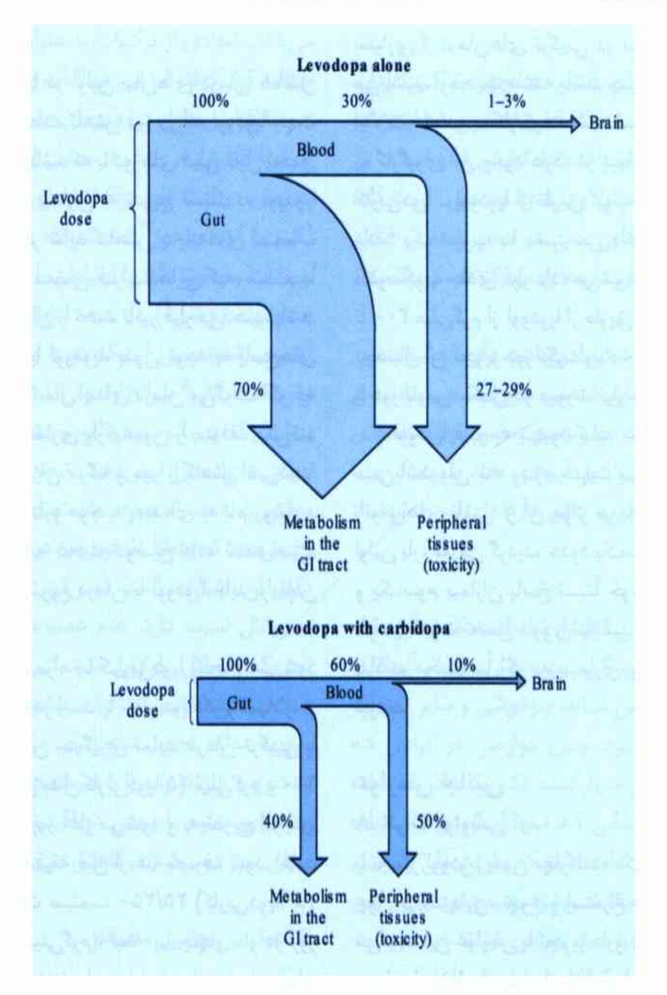
$O_2N$, HO, OH — $CH=C(C\equiv N)-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$
Entacapone

**شکل ۳-۲۸.** بعضی داروهای کاربردی در درمان پارکینسونیسم.

### فارماکوکینتیک

لوودوپا، به سرعت از طریق روده کوچک جذب می‌شود ولی میزان جذب آن به سرعت تخلیه معده و pH محتوای معده، بستگی دارد. هضم غذا، ورود لوودوپا به پلاسما را به تأخیر می‌اندازد. همچنین، بعضی از اسیدهای آمینه موجود در غذا، با جذب روده‌ای و همچنین انتقال از خون به مغز، رقابت می‌کنند. حداکثر غلظت پلاسمایی دارو معمولاً طی ۱ تا ۲ ساعت پس از تجویز دوز خوراکی دارو حاصل می‌شود، هر چند این میزان در افراد مختلف، متغیر است. حدود دوسوم دوز خوراکی مصرف شده، طی ۸ ساعت بعد به صورت متابولیت‌هایی در ادرار دفع

1- Levodopa
2- Pars compacta
3- Striatal
4- Lergotrile




**شکل ۴-۲۸.** سرانجام تجویز خوراکی لوودوپا و تأثیر کربی‌دوپا. براساس یافته‌های حیوانی، عرض یک مسیر، نشان‌دهنده مقدار مطلق دارویی است که در هر محل وجود دارد، در حالی که درصدهای نوشته شده، نشانه نسبتی از داروی تجویزی می‌باشد که به محل‌های مربوطه می‌رسد. از مزایای تجویز همزمان کربی‌دوپا، می‌توان به کاهش میزان لوودوپای لازم برای تأثیر و نیز کاهش مقدار مطلق رسیده به بافت‌های محیطی و افزایش نسبت دوزداروی رها شده در مغز اشاره کرد. GI= دستگاه گوارشی.

می‌شود. از عمده‌ترین این متابولیت‌ها، می‌توان به ۳- متوکسی -۴- هیدروکسی فنیل استیک اسید (اسید هوموowانیلیک[1]، HVA) و دی‌هیدروکسی فنیل استیک اسید[2] (DOPAC)، اشاره نمود. متاسفانه تنها حدود ۳-۱٪ لوودوپای تجویز شده به صورت دست نخورده وارد مغز می‌شود و باقی آن خارج مغز و عمدتاً توسط روند دکربوکسیلاسیون به دوپامین تبدیل می‌شود که قابلیت عبور از سد خونی ـ مغزی را ندارد. بنابراین در صورتی که لوودوپا به تنهایی تجویز گردد، باید از دوزهای بالای این دارو استفاده نمود، ولی تجویز این دارو، همراه با مهارکننده‌های دوپادکربوکسیلاز (Dopa decarboxylase)، که از سد خونی ـ مغزی عبور نمی‌کنند، باعث کاهش متابولیسم محیطی لوودوپا می‌شود و به موجب آن سطح پلاسمایی دارو افزایش یافته، نیمه عمر آن طولانی‌تر شده و میزان دوپا بیشتری جهت ورود به مغز فراهم می‌شود (شکل ۴-۲۸). در واقع، تجویز همزمان یک داروی مهارکننده دوپادکربوکسیلاز محیطی مانند کاربی‌دوپا، باعث کاهش نیاز روزانه به لوودوپا تا حد ۷۵٪ می‌گردد.

1- Homovanillic acid
2- Dihydroxyphenylacetic acid

## کاربرد بالینی

بهترین اثرات درمانی لوودوپا در اولین سال‌های درمان حاصل می‌شود. این امر احتمالاً به علت کاهش دوز روزانه لوودوپا جهت اجتناب از عوارض جانبی می‌باشد که با دوزهای قبلی قابل تحمل بوده‌اند. پاسخ‌دهی بعضی از بیماران به تدریج نسبت به لوودوپا کاهش می‌یابد، دلیل این امر شاید کاهش پایانه‌های اعصاب دوپامینرژیک ماده سیاه یا بعضی فرآیندهایی که مستقیماً گیرنده‌های دوپامینی استریاتال را تحت تأثیر قرار می‌دهند، باشد. بنابر علل فوق غالباً درمان با لوودوپا، بدون توجه به پاسخ‌های اولیه درمانی، محدود به ۳-۴ سال ابتدای درمان می‌گردد. اگر چه درمان با لوودوپا، پیشرفت بیماری پارکینسون را متوقف نمی‌کند ولی آغاز زودهنگام آن و میزان مرگ و میر را کاهش می‌دهد. درمان طولانی مدت با این دارو موجب پدیده‌ای به نام روشن - خاموش[1] می‌شود که در ادامه بحث توضیح داده شده است. بنابراین بهترین زمان برای شروع درمان با لوودوپا، باید براساس خصوصیت افراد تعیین شود.

تجویز لوودوپا عموماً همراه با کاربی‌دوپا انجام می‌شود (شکل ۳-۲۸)، دارویی که قادر است با مهار دوپادکربوکسیلاز، از تبدیل محیطی آن به دوپامین جلوگیری نماید. درمان ترکیبی با کمترین دوز ممکن، به عنوان مثال کاربی‌دوپا ۲۵ میلی‌گرم و ۱۰۰ میلی‌گرم لوودوپا، سه بار در روز آغاز می‌شود و به تدریج افزایش می‌یابد. این دارو ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از غذا مصرف شود. اغلب بیماران نهایتاً نیازمند دریافت سینمت ۲۵/۲۵۰ (کاربی‌دوپا: ۲۵ میلی‌گرم و لوودوپا: ۲۵۰ میلی‌گرم)، سه یا چهار بار در روز می‌شوند. معمولاً بهتر است درمان با این دارو را در سطح پایین‌تری (به عنوان مثال کاربی‌دوپا - لوودوپا[2] ۲۵/۱۰۰ سه بار روزانه) نگاه داشت و در عوض، جهت کاهش پاسخ نوسانی به درمان از یک اگونیست‌های دوپامینی، استفاده نمود. امروزه فرمی از کاربی‌دوپا - لوودوپا که از میزان رهایش کنترل‌شده‌ای برخوردار می‌باشد، در دسترس است که ممکن است در بیمارانی که پاسخ نوسانی به دارو دارند و یا جهت کاهش دفعات تجویز دارو، مناسب باشد. در حال حاضر فرمولاسیونی از کاربی‌دوپا - لوودوپا (۲۵/۲۵۰، ۲۵/۱۰۰، ۱۰/۱۰۰) که در دهان از هم مجزا و توسط بزاق بلعیده می‌شود (**پارکوپا**[3])، در دسترس می‌باشد که بهترین حالت بلع آن، ۱ ساعت قبل از غذا می‌باشد. ترکیب تجاری (**استالوو**[4]) از لوودوپا، مهارکننده کاربی‌دوپا، کاتکول - اُ - متیل ترانسفراز (COMT) (انتاکاپون[5])، در بخش بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند. در نهایت آنکه، به نظر می‌رسد، مونوتراپی با انفوزیون داخل دئودنال لوودوپا - کاربی‌دوپا، بی‌خطر باشد و بر بسیاری از درمان‌های ترکیبی در بیمارانی که دچار نوسانات می‌باشند، ارجحیت داشته باشد. چنین رویکردی در اروپا بیشتر از ایالات متحده به کار گرفته شده است ولی علایق روزافزونی در به کارگیری آن وجود دارد. در بیمارانی که به خوبی به ژل‌های کاربی‌دوپا - لوودوپا از طریق تیوب‌های نازودئودنال خوب پاسخ دادند یک تیوب با دسترسی دائم و از طریق گاستروتومی آندوسکوپ جلدی قرار داده می‌شود. یک بلوس صبحگاهی ۱۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم از لوودوپا از طریق پمپ انفوزیون تزریق شده و به دنبال آن تجویز دوز نگهدارنده ۴۰ تا ۱۲۰ میلی‌گرم در ساعت، با دوز بلوس مکمل در صورت نیاز تجویز می‌شود.

لوودوپا قادر به بهبود کلیه علائم بالینی پارکینسونیسم می‌باشد ولی به ویژه جهت برطرف‌کردن برادی‌کینزی و ناتوانی‌های ناشی از آن مؤثر می‌باشد. زمانی که این دارو برای اولین بار، معرفی گردید، حدود یک‌سوم بیماران پاسخ بسیار خوب و یک‌سوم بیماران پاسخ نسبتاً خوب از خود نشان دادند. سایر افراد یا قدرت تحمل دارو را نداشتند و یا هیچ پاسخی به آن نشان ندادند، مخصوصاً اگر به بیماری پارکینسون کلاسیک مبتلا نبودند.

## عوارض جانبی

### A. اثرات گوارشی

با تجویز لوودوپا بدون مهارکننده دکربوکسیلاز محیطی، عوارضی چون بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ در حدود ۸۰٪ بیماران روی می‌دهد. این عوارض با تجویز دارو در دورهای متعدد یا صرف آن همراه یا بلافاصله پس از غذا و یا افزایش دوز بسیار آهسته تا رسیدن به دوز روزانه، کاهش می‌یابند. همچنین تجویز داروهای ضد اسید، ۳۰ تا ۶۰ دقیقه قبل از خوردن لوودوپا، مفید می‌باشد. استفراغ ناشی از تحریک گیرنده‌های شیمیایی ناحیه Trigger واقع در ساقه مغز ولی خارج از سد خونی - مغزی می‌باشد. خوشبختانه، در بسیاری از بیماران به تدریج نسبت به علائم، تحمل ایجاد می‌شود. باید از مصرف داروهای ضدتهوع مانند فنوتیازین‌ها اجتناب نمود چرا که این داروها با کاهش اثرات ضدپارکینسونیسم، باعث تشدید بیماری اولیه می‌شود.

با تجویز همزمان کاربی‌دوپا، عوارض جانبی گوارشی دارو بسیار کاهش یافته و تنها در ۲۰ درصد بیماران روی می‌دهد. همچنین بیماران نسبتاً قدرت تحمل دوزهای بالاتری از دارو را دارا می‌باشند.

1- on-off
2- Carbidopa-levodopa
3- Parcopa
4- Stalevo
5- Entacapone

### B. اثرات قلبی ـ عروقی

انواع مختلفی از آریتمی‌های قلبی، همچون تاکی‌کاردی، اکستراسیستول بطنی و به ندرت فیبریلاسیون دهلیزی در بیمارانی که لوودوپا دریافت می‌داشته‌اند، گزارش شده است. این اثرات به افزایش تشکیل کاته‌کولامین‌های محیطی نسبت داده می‌شود. بروز چنین آریتمی‌هایی حتی در حضور بیماری قلبی زمینه‌ای نیز، با تجویز همزمان داروهای مهارکننده دکربوکسیلاز محیطی، کاهش می‌یابد.

هیپوتانسیون وضعیتی، شایع می‌باشد. ولی اغلب بدون علامت است و با ادامه درمان کاهش می‌یابد. هیپرتانسیون ممکن است به وقوع بپیوندد، به ویژه در حضور مهارکننده‌های غیراختصاصی مونوآمین اکسیداز یا داروهای مقلد سمپاتیک و یا تجویز ناگهانی دوز بالای لوودوپا چنین عارضه‌ای ایجاد شود.

### C. اثرات رفتاری

عوارض ذهنی بسیاری تاکنون گزارش شده است که از آن جمله می‌توان به اضطراب، سراسیمگی، بی‌خوابی، خواب‌آلودگی، گیجی، هذیان و توهم، کابوس شبانه، سرخوشی و سایر تغییرات رفتاری و شخصیتی اشاره نمود. چنین عوارضی در افرادی که همراه با لوودوپا، از داروهای مهارکننده دکربوکسیلاز استفاده می‌نمایند، شایع‌تر است تا کسانی که تنها از لوودوپا استفاده می‌نمایند. احتمالاً این بدان علت است که طی درمان ترکیبی میزان بیشتری از دارو وارد مغز می‌شود. همچنین بروز این عوارض با بروز یک بیماری یا عمل جراحی نیز تشدید می‌شود. در صورت بروز این عوارض کاهش یا قطع دارو، ضروری می‌باشد. امروزه داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک (که تمایل کمی برای گیرنده‌های دوپامین $D_2$ دارند، کلوزاپین، الانزاپین، کوتیاپین، وریس‌پریدون، فصل ۲۹ را ببینید) در دسترس می‌باشند، و می‌توانند به ویژه در کاهش عوارض رفتاری ذکر شده، مؤثر باشند.

### D. دیسکینزی و نوسان در پاسخ

در بیش از ۸۰ درصد بیمارانی که بیش از ۱۰ سال لوودوپا جهت درمان، دریافت می‌دارند، دیسکینزی به وقوع می‌پیوندد. شکل و طبیعت دیسکینزی دوپا در بیماران مختلف، بسیار متنوع می‌باشد ولی بروز آن در یک فرد، معمولاً صورت مشابهی دارد. شایع‌ترین تظاهرات آن حرکات کره آتتوز صورت و دیستال اندام انتهایی می‌باشد. پیشرفت دیسکینزی وابسته به دوز می‌باشد ولی میزان دوز لازم جهت ایجاد این علائم در افراد مختلف، متفاوت می‌باشد. تعدادی از ترکیبات به عنوان عامل ضد دیسکنزی مورد مطالعه قرار گرفته اما این مطالعات در مراحل ابتدایی قرار دارد.

با افزایش طول دوره درمان، میزان نوسان در پاسخ بالینی به لوودوپا افزایش می‌یابد. در بعضی از بیماران، این گونه نوسانات به زمان دریافت دارو، واکنش‌های "خاموشی اثر دارو"[1] و یا آکینزی "انتهای دوز"[2] نسبت داده می‌شود. در تعدادی دیگر، نوسانات وضعیت بالینی، ارتباطی با زمان‌بندی دوز ندارد (پدیده خاموش ـ روشن[3]). در پدیده خاموش ـ روشن، دوره خاموشی[4] آکینزی شدید، پس از یک دوره چند ساعته، به دوره بهبودی وضعیت حرکتی[5] می‌انجامد ولی با دیسکینزی شدید همراه است. بیمارانی که در یک دوره خاموشی شدید به سر می‌برند و به سایر ارزیابی‌ها پاسخی نمی‌دهند، تجویز آپومورفین، اثرات مفید موقتی را به همراه خواهد داشت. این پدیده احتمالاً در بیمارانی رخ می‌دهد که ابتدائاً به خوبی به درمان پاسخ می‌دهند، مکانیسم دقیق آن ناشناخته است. دیس‌کینزی با توزیع نامساوی دوپامین استریاتال نسبت دارد. عدم عصبدهی دوپامینرژیک به علاوه تحریک ضربانی طولانی مدت گیرنده‌های دوپامین با لوودوپا سبب پیشرفت دیس‌کینزی می‌شود. هنگامی که لوودوپا به صورت مداوم تجویز شده (برای مثال به صورت مصرف از راه دئودنوم و یا ژژنوم) و یا با سیستم‌های آزادسازی دارو که قادر به رهاسازی مداوم داروهای دوپامینرژیک می‌باشد، تجویز شود. میزان بروز دیس‌کینزی کاهش می‌یابد.

### E. عوارض جانبی متفرقه

ممکن است میدریازیس روی دهد و به دنبال آن بروز حمله گلوکوم حاد، در بعضی از بیماران تسریع گردد. از سایر عوارض گزارش شده ولی نادر، می‌توان به دیسکرازی خونی؛ تست کومبس مثبت همراه با شواهدی از همولیز، برافروختگی، تسریع و تشدید حمله نقرس، استشمام بوهای غیرطبیعی یا مزه‌های غیرعادی، قهوه‌ای‌شدن رنگ بزاق، ادرار یا ترشحات واژینال، پریاپیسم و افزایش خفیف و معمولاً گذرای نیتروژن اوره خون (BUN)، ترانس آمینازها، آلکالین فسفاتاز و بیلی‌روبین اشاره نمود.

## تعطیلات دارویی[6]

یک دوره تعطیلی دارو (قطع دارو به مدت ۳ تا ۲۱ روز)، به طور موقت باعث بهبود پاسخ‌دهی به لوودوپا و تسکین بعضی از

1- Wearing-off
2- end of dose
3- on-off phenomenon
4- off-period
5- On-period
6- Drug holidays

عوارض جانبی می‌گردد، ولی تأثیر کمی در کنترل پدیده خاموش - روشن، خواهد داشت. علاوه بر این یک دوره تعطیلی دارو، خطر پنومونی آسپیراسیون، ترومبوز وریدی، آمبولی ریوی و افسردگی ناشی از بی‌حرکتی و درد شدید پارکینسون را افزایش می‌دهد. به همین جهت و همچنین به علت گذرابودن فواید این کار، دوره تعطیلی دارویی، توصیه نمی‌شود.

## تداخلات دارویی

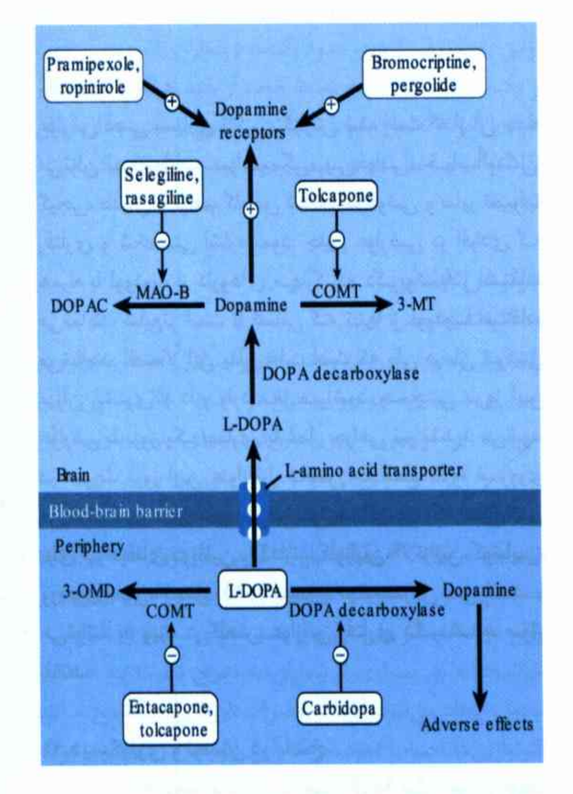
دوز فارماکولوژیک پیریدوکسین (Pyridoxine) (ویتامین $B_6$)، متابولیسم خارج مغزی لوودوپا را افزایش می‌دهد و به همین جهت مانع اثرات درمانی آن می‌شود مگر آن که داروی مهارکننده دکربوکسیلاز محیطی نیز تجویز شده باشد. در بیمارانی که از مهارکننده مونوآمین اکسیداز A استفاده می‌کنند یا طی ۲ هفته قبل از این داروها مصرف نموده‌اند، تجویز لوودوپا، منع مصرف دارد چرا که در این صورت احتمال حمله فشارخون وجود خواهد داشت.

## موارد منع مصرف (کنترااندیکاسیون)

تجویز لوودوپا به بیماران روانی، منع مصرف دارد چرا که باعث بروز اختلالات ذهنی می‌گردد. همچنین مصرف این دارو در بیماران مبتلا به گلوکوما با زاویه بسته مجاز نمی‌باشد ولی در صورت وجود گلوکومای با زاویه باز مزمن و در صورت طبیعی بودن مایعات چشمی و امکان انجام ارزیابی پیوسته آن، می‌توان لوودوپا را تجویز نمود. بهتر است جهت درمان بیماران قلبی، از تجویز ترکیب لوودوپا و کربی‌دوپا، سود برده شود تا از احتمال دیس‌ریتمی قلبی کاسته شود. همچنین بیماران مبتلا به زخم معده فعال باید به دقت تحت نظر گرفته شوند چرا که لوودوپا، به ندرت باعث بروز خونریزی گوارشی می‌گردد. از آن جایی که لوودوپا پیش‌ساز ملانین پوستی می‌باشد، کاملاً معقول است اگر منجر به فعال‌شدن ملانومای بدخیم گردد. لذا تجویز این دارو در بیماران دارای سابقه ابتلا به ملانوما و یا هر نوع ضایعه دیگر پوستی تشخیص داده شده، باید با احتیاط انجام شود و چنین بیمارانی باید مرتب تحت ارزیابی متخصص پوست قرار بگیرند.

## آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامین

داروهایی که مستقیماً بر گیرنده‌های دوپامین عمل می‌کنند احتمالاً اثرات مفید مضاعفی نیز نسبت به لوودوپا دارا می‌باشند (شکل ۵-۲۸). برخلاف لوودوپا، این داروها هیچ نیازی به یک آنزیم تبدیل‌کننده دیگر جهت تبدیل به متابولیت فعال نداشته و هیچ متابولیت سمی تولید نمی‌کنند. این داروها با هیچ دارویی جهت انتقال به خون رقابت نکرده و به خوبی از سد خونی - مغزی عبور می‌نمایند. علاوه بر این، داروهایی که به‌طور انتخابی بعضی از گیرنده‌های دوپامینی خاص را تحریک می‌نمایند (و نه همه آن‌ها را) عوارض جانبی کمتری از لوودوپا، خواهند داشت. بعضی از آگونیست‌های دوپامینی دارای فعالیت ضد پارکینسونیسمی می‌باشند. آگونیست‌های دوپامینی قدیمی‌تر (بروموکریپتین و پرگولید)، از مشتقات ارگوت (ارگولین[1]) می‌باشند (فصل ۱۶ را ببینید)؛ و به ندرت در درمان پارکینسون استفاده می‌شوند. عوارض جانبی آن از انواع جدیدتر (پرامی‌پکسول[2] و




شکل ۵-۲۸. راهکارهای فارماکولوژیک دوپامین درمانی بیماری پارکینسون. داروها و اثرات آنها مشخص شده‌اند (متن را ببینید). MAO= مونوآمین اکسیداز؛ COMT= کاته کول - اُ - متیل ترانسفراز. DOPAC= دی‌هیدروکسی فنیل‌استیک اسید؛ L-DOPA= لوودوپا، 3-OMD= ۳ - اُ - متیل‌دوپا، 3-MT= ۳- متوکسی تیرامین

1- Ergoline
2- Pramipexole

روپی‌نیرول[1]) بیشتر است. به هر حال انواع مختلف اختلالات کنترل ایمپالس (نظیر اختلالات وسواسی خرید، بیش‌فعالی جنسی یا اختلالات گامبلینگ) ممکن است با فعال شدن گیرنده‌های $D_2$ و $D_3$ دوپامینی تشدید شود. در سیستم مزوکورتیکولیمبیک در افراد خاص ممکن است که این اختلالات با یک نوع آگونیست افزایش یافته ولی با دیگری تغییری نکند. این اختلالات وابسته به دوز نیست اما در برخی بیماران با کاهش دوز اثرات بهبود می‌یابد. شیوع کنترل اختلالات ایمپالس در گزارشات مختلف متفاوت است اما ممکن است تا ۱۵ تا ۲۵ درصد در بیماران پارکینسون درمان شده با داروهای آگونیست دوپامین رخ دهد. فاکتورهای خطر شامل تاریخچه مصرف دارو یا سابقه اختلالات گامبلینگ می‌باشد.

هیچ شواهدی از آن که آگونیستی بر آگونیست دیگر ارجح باشد، وجود ندارد. به هر حال ممکن است یک فرد، به یک دارو پاسخ خوبی نشان دهد، در حالی که به داروی دیگر هیچ پاسخی نشان ندهد. آپومورفین[2]، یک آگونیست دوپامینی قدرتمند می‌باشد که در بخش بعدی به تفصیل مورد بحث قرار می‌گیرد. این دارو، عمدتاً جهت درمان بیمارانی که پاسخ‌های نوسان‌دار ضعیفی در برابر لوودوپا نشان می‌دهند، تجویز می‌گردد.

آگونیست‌های دوپامین به عنوان خط اول درمان بیماری پارکینسون به شمار می‌روند، چرا که برخلاف لوودوپا، درمان طولانی مدت با این داروها، با بروز پاسخ نوسانی و یا دیس‌کینزی همراه نمی‌باشد. در نتیجه بهتر است درمان دوپامینرژیک با یک داروی آگونیست دوپامینی آغاز شود. به عنوان درمان جایگزین می‌توان از لوودوپا (مانند سینمت (Sinemet) ۲۵/۱۰۰ سه بار در روز) و سپس افزودن آگونیست دوپامینی استفاده نمود. در بعضی موارد، دوز آگونیست دوپامین به تدریج و بسته به پاسخ و تحمل، افزایش داده می‌شود. همچنین آگونیست‌های دوپامینی ممکن است در بیماران پارکینسونی که لوودوپا دریافت می‌دارند و در دوره آکینزی انتهای دوز یا پدیده خاموش ـ روشن، به سر می‌برند، مفید باشد. در چنین شرایطی کاهش دوز لوودوپا جهت جلوگیری از عوارض غیرقابل تحمل لوودوپا، ضروری می‌باشد. در بیمارانی که هیچگاه به لوودوپا پاسخ نداده‌اند، معمولاً پاسخ چندانی نیز به آگونیست‌های دوپامین دیده نمی‌شود.

## بروموکریپتین[3]

بروموکریپتین، یک آگونیست $D_2$ می‌باشد و ساختار آن در جدول ۶-۱۶ به تصویر کشیده شده است. در گذشته این دارو به طور گسترده در درمان بیماری پارکینسون استفاده شده است اما امروزه بندرت از آن برای درمان بیماری پارکینسون استفاده می‌شود و آگونیست‌های دوپامین جدیدتر جایگزین آن شده‌اند. دوز معمول بروموکریپتین جهت درمان پارکینسون بین ۷/۵ تا ۳۰ میلی‌گرم متغیر می‌باشد. جهت کاهش عوارض جانبی، دوزدارو به صورت تدریجی و طی ۲ تا ۳ ماه بسته به پاسخ و میزان بروز عوارض جانبی، طراحی شده است.

## پرگولید[4]

پرگولید، از دیگر مشتقات ارگوت می‌باشد که مستقیماً هر دو نوع گیرنده $D_1$ و $D_2$ را تحریک می‌نماید. این دارو نیز بسیار مورد مصرف قرار می‌گیرد و به دلیل اینکه مصرف این دارو با تشدید بیماری‌های دریچه‌ای همراه بوده، امروزه در ایالات متحده آمریکا از این دارو استفاده نمی‌شود.

## پرامی‌پکسول[5]

پرامی‌پکسول، از مشتقات ارگوت نمی‌باشد اما تمایل ترجیحی آن به خانواده گیرنده‌های $D_3$ می‌باشد. مصرف آن به عنوان تک دارو جهت پارکینسون خفیف، مؤثر است. همچنین کاربرد آن در بیماران با بیماری پیشرفته، نیاز به لوودوپا را کاهش داده و پاسخ‌های نوسانی را می‌کاهد. پرامی‌پکسول، علائم خلقی را نیز بهبود می‌بخشد. به علت توانایی این دارو در پاک‌سازی هیدروژن پراکسید و افزایش فعالیت نوتروفیل‌ها در سلول‌های دوپامینرژیک مزنسفال موجود در کشت سلولی، دارای اثرات حفاظت‌کننده اعصاب[6] می‌باشد.

$CH_3-CH_2-CH_2-NH$ (ساختار حلقوی با S، N و $NH_2$)

Pramipexole

پرامی‌پکسول به سرعت پس از مصرف خوراکی جذب شده و غلظت پلاسمایی آن طی ۲ ساعت به حداکثر می‌رسد. میزان زیادی از دارو به صورت دست نخورده از ادرار دفع می‌شود. دوز آغازین این دارو ۰/۱۲۵ میلی‌گرم سه بار در روز است که پس از یک هفته دو برابر می‌شود و مجدداً پس از یک هفته دیگر نیز مجدداً دو برابر می‌شود. افزایش‌های بعدی دوز روزانه به میزان

1- Ropinirole
2- Apomorphine
3- Bromocriptine
4- Pergolide
5- Pramipexole
6- Neuroprotective

۰/۷۵ میلی‌گرم هر هفته صورت می‌پذیرد که بسته به تحمل و پاسخ فرد متفاوت می‌باشد. اغلب بیماران نیازمند دریافت ۰/۵ تا ۱/۵ میلی‌گرم دارو به صورت سه بار روزانه می‌باشند. تجویز دارو در موارد نارسایی کلیوی نیاز، تعدیل دقیق دوز دارو را ایجاب می‌نماید. یک فرآورده آهسته رهش در قالب دوزهای یک بار در روز موجود بوده که دوز آن معادل تمام دوز پرامیپکسول استاندارد می‌باشد. مصرف فرآورده‌های آهسته‌رهش معمولاً در بیماران بسیار راحت‌تر بوده و از نوسان سطوح داروئی در خون (با مصرف یک روز در میان آن) جلوگیری می‌شود.

## روپی‌نیرول[1]

از دیگر مشتقات غیر ارگولین، می‌توان به روپی‌نیرول (در حال حاضر به عنوان فرآورده‌های ژنریک در دسترس می‌باشد) اشاره نمود که نسبتاً آگونیست اختصاصی گیرنده $D_2$ می‌باشد و به عنوان تک دارو در موارد بیماری‌های خفیف و به عنوان داروی افزاینده اثرات لوودوپا در بیماران مبتلا به انواع شدیدتر و پاسخ‌های نوسان‌دار، به کار گرفته می‌شود. دوز آغازین این دارو ۰/۲۵ میلی‌گرم سه بار روزانه است که به دوز کلی روزانه آن، میزان ۰/۷۵ میلی‌گرم روزانه با فواصل هفتگی افزوده می‌گردد و تا پایان هفته چهارم غلظت 1/5mg میلی‌گرم روزانه حاصل می‌شود. در اغلب موارد تجویز دوز بین ۲ تا ۸ میلی‌گرم سه بار روزانه ضرورت می‌یابد. روپی‌نیرول توسط CYP1A2 متابولیزه می‌شود. مصرف همزمان سایر داروهایی که به وسیله این ایزوفرم متابولیزه می‌شوند، باعث کاهش کلیرانس این دارو می‌گردد. در حال حاضر، فرآورده آهسته‌رهش (روپی‌نیرول XL) که روزانه ۱ بار تجویز می‌شود، در دسترس می‌باشد.

$CH_3-CH_2-CH_2$ / $CH_3-CH_2-CH_2$ >N$-CH_2-CH_2$ (indolinone ring, =O, N)

Ropinirole

## روتی‌گوتین[2]

روتی‌گوتین، یک آگونیست دوپامینی می‌باشد که روزانه از طریق چسب‌های پوستی، آزاد می‌شود و جهت درمان مراحل اولیه بیماری پارکینسون، مورد تأیید قرار گرفته است. فرض بر آن است که تجویز این دارو در مراحل اولیه بیماری نسبت به فرآورده‌های خوراکی، باعث تحریک مداوم‌تر دوپامینرژیک می‌شود؛ اثربخشی آن در موارد پیشرفته‌تر بیماری، کمتر آشکار می‌باشد. اثرات مفید و عوارض آن مشابه سایر آگونیست‌های دوپامین می‌باشد حال آنکه ممکن است بعضی واکنش‌های پوستی در محل دریافت دارو ایجاد شود که بعضاً ممکن است جدی نیز باشند.

## عوارض جانبی آگونیست‌های دوپامین

**A. اثرات گوارشی**

با آغاز داروهای آگونیست دوپامین، ممکن است بی‌اشتهایی، تهوع و استفراغ روی دهد ولی با تجویز دارو حین مصرف غذا، این عوارض کاهش می‌یابد. همچنین عوارضی چون یبوست، دیس‌پپسی و ازوفاژیت ناشی از رفلاکس ممکن است روی دهد. خونریزی از زخم‌های گوارشی نیز گزارش شده است.

**B. اثرات قلبی ـ عروقی**

در ابتدای درمان ممکن است هیپوتانسیون وضعیتی ایجاد شود. وازواسپاسم‌های بدون درد انگشتان عارضه درمان طولانی مدت با مشتقات ارگوت (بروموکریپتین و یا پرگولید) می‌باشد. بروز آریتمی قلبی، اندیکاسیونی جهت قطع درمان می‌باشد. گاهی اوقات ادم محیطی مشکل‌ساز می‌باشد. گاهی ممکن است بیماری‌های دریچه‌ای قلبی ناشی از پرگولید ایجاد شود.

**C. دیسکینزی[3]**

بعضی اختلالات حرکتی غیر طبیعی مشابه آن چه با تجویز لوودوپا ایجاد می‌شود، ممکن است به وقوع بپیوندد که با کاهش دوزداروی دوپامینرژیک تجویز شده، این عوارض کاهش می‌یابد.

**D. اختلالات ذهنی**

از عوارض ذهنی درمان دوپامینرژیک می‌توان به گیجی، توهمات، هذیان و سایر واکنش‌های روانی اشاره نمود. چنین عوارضی ناشی از آگونیست‌های گیرنده دوپامین از شیوع و شدت بیشتری در مقایسه با عوارض ناشی از لوودوپا برخوردار می‌باشند. اختلال در کنترل تکانه‌ها نیز ممکن است ناشی از تشدید رفتارهای پیشین یا به عنوان پدیده جدید و واکنش به بروز رفتارهایی چون قماربازی‌ها، خرید، شرط‌بندی‌ها و رفتارهای جنسی اجبارگونه و سایر رفتارها بینجامد (فصل ۳۲ را ببینید). این

1- Ropinirole
2- Rotigotine
3- Dyskinesias

عوارض با قطع درمان، و گاهی اوقات با کاهش دوز بهبود می‌یابد. به نظر می‌رسد هیچ تفاوتی بین انواع مختلف آگونیست‌های دوپامین در ایجاد این اختلالات وجود ندارد. کنترل تکانه توسط بیماران و خانواده‌های آنان گزارش می‌شود و غالباً توسط متخصصین و کارشناسان تشخیص داده نمی‌شود.

**E. متفرقه**

از سایر عوارض گزارش شده با آگونیست‌های دوپامینی مشتق شده از ارگوت می‌توان به سردرد، احتقان بینی، افزایش برانگیختگی، ارتشاحات ریوی، فیبروز ریوی و خلف پریتوئنال و اریترومالاژیا اشاره نمود. بیماری‌های دریچه‌ای قلبی نیز ممکن است در مصرف پرگولید، به وقوع بپیوندد. اریترومالاژیا[1] به صورت علائمی چون سرخی، حساسیت، درد و تورم پا و به ندرت دست ظهور می‌یابد که همراه با آرترالژی می‌باشد. علائم چند روز پس از قطع دارو بهبود می‌یابد. در موارد نادری به ویژه افرادی که پرامی کپسول یا روپی‌نیرول مصرف می‌کرده‌اند، عوارضی چون تمایل غیرقابل کنترل به خواب رفتن، گزارش شده است که نیازمند قطع بلافاصله درمان می‌باشد.

### موارد منع مصرف (کنترااندیکاسیون)

آگونیست‌های دوپامین در بیمارانی با سابقه بیماری‌های روانی یا انفارکتوس‌های اخیر میوکارد یا زخم‌های فعال پپتیک منع مصرف دارد. همچنین بهتر است از تجویز آگونیست‌های دوپامینی مشتق ارگوت در بیماران با بیماری عروق محیطی اجتناب شود.

## مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

دو نوع مونوآمین اکسیداز در دستگاه اعصاب شناسایی شده‌اند. مونوآمین اکسیداز A که متابولیزه کننده نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین می‌باشد، مونوآمین اکسیداز B که متابولیزه کننده انتخابی دوپامین است. **سلژیلین**[2] یا دپرنیل[3] (شکل ۳-۲۸)، یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر و اختصاصی مونوآمین اکسیداز B در دوز طبیعی (در دوزهای بالاتر مونوآمین اکسیداز A را نیز مهار می‌کند) می‌باشد که تجزیه دوپامین را به تأخیر می‌افکند (شکل ۵-۲۸). در نتیجه، این دارو اثرات ضد پارکینسونی لوودوپا را تقویت و طولانی می‌کند (که به مدد آن می‌توان دوز لوودوپا را کاهش داد) و احتمالاً پدیده خاموش ـ روشن را تخفیف داده و یا پدیده خاموش را از بین می‌برد. به همین دلیل، این دارو در بیمارانی که پاسخ آنها به لوودوپا کافی نبوده و یا نوسانی باشد، به عنوان درمان کمکی، به کار گرفته می‌شود. دوز استاندارد سلژیلین ۵ میلی‌گرم همراه صبحانه و ۵ میلی‌گرم همراه ناهار می‌باشد. مصرف سلژیلین، دیرتر از زمان فوق، باعث بروز بی‌خوابی می‌شود.

تجویز سلژیلین به تنهایی، اثرات درمانی کمی بر پارکینسون دارد. مطالعات حیوانی انجام شده مؤید آن است که سلژیلین احتمالاً قادر است از پیشرفت بیماری جلوگیری کند اما کارآزمایی‌های انجام شده جهت روشن ساختن اثرات سلژیلین، نتایج مبهمی به دنبال داشته است. مطالعاتی که در مراکز چندگانه انجام شده است مؤید اثرات مفید سلژیلین در کاهش پیشرفت بیماری می‌باشد حال آن که این نتایج را می‌توان به سادگی به تأثیر دارو در کاهش علائم بیماری نسبت داد.

**راساژیلین**[4]، مهارکننده دیگر مونوآمین اکسیداز B، نسبت به سلژیلین اثرات قوی را در پیشگیری از ایجاد پارکینسونیسم ناشی از MPTP از خود نشان داده است و به عنوان عامل محافظت‌کننده عصبی در اولین مراحل علامت‌دارشدن پارکینسون، به کار گرفته شده است. دوز استاندارد این دارو ۱ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. دوزهای ۰/۵-۱mg/d راساژیلین همچنین به عنوان درمان کمکی جهت طولانی‌نمودن اثرات لوودوپا ـ کاربی‌دوپا در بیمارانی که دچار مراحل پیشرفته بیماری بوده‌اند، به کار گرفته می‌شود. یک مطالعه دو سوکور بسیار وسیع، که با دارونما کنترل می‌شد، مطالعه با شروع تأخیری، (کارآزمایی ADAGIO) جهت ارزیابی فواید نوروپروتکتیو آن (برای مثال کند نمودن دوره بیماری) صورت پذیرفته که نتایج آن هنوز نامشخص است. در این مطالعه دوز ۱ میلی‌گرم در روز به نظر پیشرفت بیماری را آهسته‌تر کرده اما دوز ۲ میلی‌گرم ممکن است در این امر ناموفق باشد. تشریح این یافته‌ها و تصمیم‌گیری جهت مصرف راساژیلین به منظور اهداف نوروپروتکتیو بسیار دشوار بوده و نیازمند تحقیقات بیشتری می‌باشد.

سلژیلین و راساژیلین، هیچکدام نباید در بیمارانی که مپریدین، ترامادول، متادون، پروپوکسی فن، سیکلوبنزاپیرین، یا ST.jhons wort دریافت می‌دارند، تجویز شود. از مصرف داروی ضدسرفه دکسترومتورفان در بیمارانی که مهار کننده مونوآمین اکسیداز B را دریافت می‌کنند، اجتناب شود. همچنین منطقی است تا به بیماران توصیه شود که از مصرف همه فرآورده‌های بدون نیاز به نسخه مورد کاربرد در سرماخوردگی اجتناب کنند. همچنین این داروها باید در بیمارانی که داروهای ضد افسردگی

1- Erythromelalgia
2- Selegiline
3- Deprenyl
4- Rasagiline

سه‌حلقه‌ای یا مهارکننده بازبرداشت سروتونین دریافت می‌دارند، با احتیاط مصرف شود (رجوع به فصل ۱۶)، هر چند مواجهه با چنین مواردی در کلینیک به ندرت رخ می‌دهد. عوارض جانبی لوودوپا ممکن است با مصرف همزمان این داروها افزایش یابد.

از تجویز ترکیبی لوودوپا و هر دو نوع مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (که یک مهارکننده غیرانتخابی است) باید اجتناب نمود چرا که باعث ایجاد حمله فشارخون ناشی از تجمع نوراپی‌نفرین می‌گردد.

## مهارکننده‌های کاتکول ـ اُ ـ متیل ترانسفراز

مهار دوپادکربوکسیلاز، با فعالیت جبرانی سایر مسیرهای متابولیسم لوودوپا به ویژه کاتکول ـ اُ ـ متیل ترانسفراز (COMT)، همراه است که به موجب آن سطح پلاسمایی ۳-O-متیل دوپا (3-OMD) افزایش می‌یابد. احتمالاً از آن جایی که 3-OMD طی انتقال از غشاء مخاطی روده و سد خونی مغزی با لوودوپا بر سر حامل رقابت می‌کند، افزایش این ماده باعث کاهش اثرات درمانی لوودوپا می‌شود. مهارکننده‌های اختصاصی COMT، همچون **تولکاپن**[1] و **انتاکاپون**[2] که با کاهش متابولیسم محیطی لوودوپا، مدت اثر آن را طولانی می‌نمایند (شکل ۵-۲۸). کلیرانس لوودوپا کاهش یافته و فراهمی زیستی نسبی لوودوپا را افزایش می‌دهند، ولی زمان حاصل‌شدن اوج غلظت پلاسمایی و یا حداکثر غلظت لوودوپا را تحت تأثیر قرار نمی‌دهند. این داروها، احتمالاً در بیمارانی که لوودوپا مصرف می‌کرده و پاسخ‌های نوسانی به دارو نشان داده‌اند، باعث بروز پاسخ‌های بهتر و افزایش دوره روشن و نهایتاً کاهش دوز مصرفی روزانه می‌گردند. تولاکاپن و انتاکاپن هر دو به میزان وسیعی در دسترس می‌باشند ولی انتاکاپن داروی ارجح می‌باشد چرا که تاکنون عوارض کبدی از آن گزارش نشده است.

اثرات دارویی تولکاپن و انتاکاپن، مشابه می‌باشد. هر دو به سرعت جذب شده، به پروتئین‌های پلاسما متصل شده و قبل از دفع متابولیزه می‌شوند. تولاکاپن دارای هر دو اثر مرکزی و محیطی می‌باشد، حال آن که انتاکاپن محیطی اثر می‌نماید. نیمه عمر هر دو دارو، در حدود ۲ ساعت است ولی تولاکاپن، به میزان خفیفی قوی‌تر است و دوره اثر طولانی‌تری دارد. دوز استاندارد تولاکاپن، ۱۰۰ میلی‌گرم و سه بار در روز است. بعضی از بیماران همین دوز را در دو نوبت دریافت می‌دارند. در مقابل انتاکاپون (۲۰۰ میلی‌گرم) باید با هر دوز تجویزی لوودوپا، تا ۵ بار روزانه دریافت گردد.

عوارض جانبی داروهای مهارکننده COMT، تا حدودی ناشی از افزایش مواجهه با لوودوپا بوده و شامل دیسکینزی، تهوع و گیجی می‌باشد. جهت اجتناب از عوارض فوق لازم است با تجویز این داروها، دوز لوودوپا به میزان ۳۰ درصد، طی ۴۸ ساعت کاهش یابد. از سایر عوارض جانبی این داروها، می‌توان به اسهال، دردهای شکمی، هیپوتانسیون وضعیتی، اختلالات خواب و تغییر رنگ نارنجی ادرار، اشاره نمود. تولاکاپن باعث افزایش آنزیم‌های کبدی می‌شود که به ندرت باعث مرگ ناشی از نارسایی کبد شده است. به همین علت تجویز آن در ایالات متحده نیازمند کسب رضایت‌نامه از بیمار (همان طور که در برگه مشخصات دارو نیز ذکر شده است). ارزیابی عملکرد کبدی هر ۲ تا ۴ هفته در طول ۶ ماه اول و پس از آن هراز چندگاهی لازم است. دارو بایستی در صورت بروز آسیب کبدی قطع شود. چنین سمیتی در مصرف انتاکاپون گزارش ندیده نمی‌شود.

یک ترکیب تجاری با نام **استالوو**[3]، حاوی ترکیبی از لوودوپا و هر دو داروی کاربی‌دوپا و انتاکاپن می‌باشد. این دارو به سه فرم در دسترس می‌باشد: استالوو ۵۰ (۵۰ میلی‌گرم لوودوپا + ۱۲/۵ میلی‌گرم کاربی‌دوپا + ۲۰۰ میلی‌گرم انتاکاپن)، استالوو ۱۰۰ (به ترتیب ۱۰۰ میلی‌گرم، ۲۵ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم) و استالوو ۱۵۰ (به ترتیب ۱۵۰ میلی‌گرم، ۳۷/۵ میلی‌گرم و ۲۰۰ میلی‌گرم). مصرف این دارو رژیم درمانی را تسهیل نموده و تعداد قرص‌های مصرفی روزانه را کاهش داده است. قیمت این دارو نیز معادل یا پایین‌تر از مجموعه داروهای ترکیب شده است می‌باشد. ترکیب این داروها ممکن است اثراتی بیشتر از مصرف تنها هر کدام از لوودوپا یا کاربی‌دوپا ایجاد کنند. به هر حال علیرغم راحتی فرآورده‌های ترکیبی منفرد، مصرف اساتلوو نسبت به کاربی‌دوپا ـ لوودوپا سبب افزایش بروز و تعداد دفعات دیس‌کینزی می‌شود. یک بررسی به منظور ارزیابی اثرات اساتلوو بر افزایش میزان خطرات قلبی ـ عروقی (انفارکتوس قلب، سکته مرگ ناشی از مشکلات قلبی عروقی) در حال انجام است.

## آپومورفین

تزریق زیرجلدی آپومورفین[4] هیدروکلراید **(آپوکین)**[5]، یک آگونیست قدرتمند دوپامین، جهت تسکین موقت (بهبودی) دوره آکینزی خاموشی[6]، در بیماران تحت درمان‌های دوپامینرژیک مفید است. غلظت این دارو به سرعت در خون و به دنبال آن در

1- Tolcapone
2- Entacapone
3- Stalevo
4- Apomorphine
5- Apokyn
6- off-period of akinesia

مغز بالا رفته و اثرات مفید درمانی آن طی ۱۰ دقیقه پس از تزریق آغاز شده و تا بیش از ۲ ساعت برقرار می‌ماند. دوز بهینه برای هر فرد با تجویز دارو و افزایش دادن دوز آن حاصل میشود که حداکثر این دوز ۰/۶ میلی‌لیتر (۶ میلی‌گرم) است. بایستی فشارخون قبل از تجویز و هر ۲۰ دقیقه به مدت یک ساعت پس از آن مانیتور شود. اغلب بیماران نیازمند دوز ۳ تا ۶ میلی‌لیتر (۶–۳ میلی‌گرم) می‌باشند و نبایستی بیش از ۳ بار در روز تجویز شود. اما گاهی اوقات تا ۵ بار در روز نیز تجویز می‌شود.

تهوع، به ویژه در آغاز درمان، از مشکلات این دارو می‌باشد. به همین دلیل لازم است، سه روز قبل از تزریق آپومورفین، داروی ضد تهوع تری‌متوبنزامید[1] (به میزان ۳۰۰ میلی‌گرم و سه بار در روز) آغاز شده و تا حداقل ۱ ماه بعد ادامه یابد. از سایر عوارض جانبی، می‌توان به دیس‌کینزی، خواب‌آلودگی، درد قفسه سینه، تعریق، کاهش فشارخون و کبودی در ناحیه تزریق اشاره نمود. با توجه به عوارض و تداخلات احتمالی آپوموفین، این دارو باید تنها توسط پزشک خانواده تجویز گردد. این دارو را نبایستی در بیمارانی که آنتاگونیست‌های 5-HT3 مصرف می‌کنند، استفاده نمود زیرا خطر بروز افت فشارخون وجود دارد.

## آمانتادین[2]

آمانتادین یک داروی ضد ویروسی می‌باشد که به طور تصادفی اثرات ضد پارکینسونی آن کشف گردید. نحوه تأثیر آن در پارکینسونیسم، ناشناخته است ولی با تأثیر بر ساخت، رهاسازی یا بازجذب دوپامین، اثرات دوپامینرژیک را تقویت می‌نماید. گزارشاتی در دست است که نشان می‌دهد این دارو اثرات آدنوزین بر گیرنده‌های آدنوزین $A_{2A}$ را آنتاگونیزه می‌کند که اینها گیرنده‌هایی هستند که احتمالاً عملکرد گیرنده‌های $D_2$ را مهار می‌کنند. نقش آن در رهاسازی کاته‌کولامین‌ها از ذخایر محیطی نیز به اثبات رسیده است. آمانتادین یک آنتاگونیست NMDA گلوتاماتی است که اثرات آنتی‌دیسکینزی آن را پیشنهاد می‌کند.

### فارماکوکینتیک

حداکثر غلظت پلاسمایی آمانتادین طی ۱ تا ۴ ساعت پس از تجویز خوراکی، حاصل می‌شود. نیمه‌عمر پلاسمایی آن ۲ تا ۴ ساعت می‌باشد و بخش عمده دارو، بدون تغییر، در ادرار، دفع می‌شود.

### کاربرد بالینی

آمانتادین، نسبت به لوودوپا، قدرت اثر کمتری دارد و اثرات آن بسیار کوتاه مدت می‌باشد، به طوری که یک هفته پس از درمان، تأثیر خود را از دست می‌دهد. با این وجود، طی همان مدت به شدت برادی‌کینزی، سفتی عضلانی و لرزش‌های ناشی از پارکینسون را بهبود می‌بخشد. دوز استاندارد دارو، ۱۰۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی، ۲ تا ۳ بار در روز می‌باشد. آمانتادین، همچنین باعث کاهش دیسکینزی‌های یاتروژنیک در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته بیماری می‌گردد.

### عوارض جانبی

آمانتادین، دارای تعدادی اثرات ناخواسته بر دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد که با قطع دارو برگشت‌پذیر می‌باشند. از جمله این عوارض می‌توان به بی‌قراری، افسردگی، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، آژیتاسیون، تحریک‌پذیری، توهم و گیجی اشاره نمود. دوز بیش از حد این دارو باعث بروز سایکوز می‌شود. مصرف چندین برابر دوز توصیه شده، باعث بروز تشنج شده است.

گاهی ضایعات لیودورتیکولاریس[3] در بیمارانی که آمانتادین مصرف نموده‌اند، ایجاد شده است که طی یک ماه پس از قطع، از بین رفته است. واکنش‌های پوستی دیگری نیز شرح داده شده‌اند. ادم محیطی عارضه شناخته شده دیگری است که نباید به اختلالات قلبی، کلیوی یا کبدی نسبت داده شود. این عارضه به خوبی به درمان با دیورتیک‌ها پاسخ می‌دهد. از سایر عوارض آمانتادین می‌توان به سردرد، نارسایی قلبی، هیپوتانسیون وضعیتی، احتباس ادراری و اختلالات گوارشی (مانند بی‌اشتهایی، تهوع، یبوست و خشکی دهان) اشاره نمود.

مصرف آمانتادین در بیمارانی با سابقه تشنج و یا اختلالات قلبی باید با احتیاط صورت پذیرد.

## داروهای بلوک‌کننده استیل کولین

تعدادی از داروها با خواص آنتی‌موسکارینی مرکزی موجود هستند که قدرت و تأثیر آنها در بیماران مختلف، متفاوت می‌باشد. بعضی از این داروها، در فصل ۸، مورد بحث قرار گرفته‌اند. این داروها در بهبود لرزش و سفتی ناشی از پارکینسونیسم مفید می‌باشند ولی در برادی‌کینزی اثر کمی دارند.

1- Trimethobenzamide
2- Amantadine
3- Livedo reticularis

جدول ۱-۲۸ بعضی داروها با خواص آنتی‌موسکارینی که در پارکینسونیسم به کار گرفته می‌شوند.

| دارو | دوز معمول روزانه |
|---|---|
| بنزوتروپین مزیلات | ۶-۱ |
| بی‌پیریدین | ۱۲-۲ |
| ارفنادرین | ۴۰۰-۱۵۰ |
| پروسیکلیدین | ۳۰-۷/۵ |
| تری‌هگزیل فنیدیل | ۲۰-۶ |

بعضی از این داروها که بیشتر مورد مصرف قرار می‌گیرند در جدول ۱-۲۸ آورده شده‌اند.

## کاربرد بالینی

درمان با دوز کم یکی از داروهای این مجموعه آغاز می‌شود و دوز دارو تا حصول نتایج مفید یا بروز عوارض، افزایش می‌یابد. اگر بیماری به یک دارو پاسخ ندهد، داروی دیگری از این دسته به کار گرفته می‌شود تا احتمالاً نتایج مفیدی به دست آید.

## عوارض جانبی

داروهای ضدموسکارینی، دارای شماری از عوارض ناخواسته بر دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی می‌باشند (فصل ۸ را ببینید) و در سالمندان نیز کمتر تحمل می‌شوند. در موارد نادری، دیسکینزی ایجاد می‌شود. گاهی اوقات به علت عارضه خشکی دهان، سرکوب حاد پاروتیت روی می‌دهد.

قطع درمان با این داروها باید به شیوه‌ای تدریجی صورت پذیرد. قطع ناگهانی این دارو باعث تشدید پارکینسون می‌گردد. کنترااندیکاسیون‌های استفاده از داروهای ضد موسکارینی، در فصل ۸، مورد بحث قرار گرفته است.

## اعمال جراحی

بیماران مبتلا به بیماری پیشرونده که پاسخ‌دهی آنها به درمان‌های دارویی کم است، ممکن است، از جراحی تالاموتومی[1] (جهت ترمورهای طاقت‌فرسا) یا پالیدوتومی[2] خلفی ـ قدامی، سود برند. امروزه، روش‌های عملکردی، عمدتاً جایگزین روش جراحی برشی شده است، بدین معنی که به وسیله تحریک بخش‌های عمقی مغز به وسیله امواج با فرکانس بالا، ضایعات برگشت‌پذیری در نواحی فوق ایجاد می‌نمایند که میزان ناتوانی‌ها پس از انجام این روش کمتر از روش‌های جراحی برشی می‌باشد.

تحریک هسته‌های ساب‌تالاموس و اینترنورون‌های گلوبوس پالیدوس توسط یک الکترود کاشته شده و تحریک‌کننده، نتایج مفیدی در کنترل نوسانات بالینی مراحل پیشرفته پارکینسون از خود نشان داده است. پیش‌ماده‌های چنین روش درمانی در مکان‌های آناتومیک مورد نظر در شکل ۱-۲۸، نشان داده شده است. از انجام چنین رویکردهایی در بیماران مبتلا به پارکینسونیسم ثانویه یا غیرمعمول دمانس یا عدم پاسخ به درمان‌های دوپامینرژیک باید اجتناب نمود.

در یک کارآزمایی کنترل شده با پیوند بافت‌های دوپامینرژیک (بافت جسم سیاه جنینی) بهبود علائم تنها در افراد جوان‌تر (کمتر از ۶۰ سال) دیده شد، و نه بیمارانی که بیش از ۶۰ سال سن داشتند. در مطالعه‌ای دیگر، نتایج مفید حاصل شده ناشی از اقدامات مورد نظر نبود، علاوه بر این در هر دو مطالعه در بعضی از بیماران دیسکینزی غیرقابل کنترلی به وجود آمد. این امر به افزایش نسبی دوپامین ناشی از رشد فیبرها به خارج نواحی پیوند زده شده نسبت داده می‌شود. مطالعات پایه‌ای بیشتری قبل از انجام چنین مطالعات درمانی سلولی ـ به ویژه درمان با سلول‌های بنیادی ـ نیاز است و رویکردهای فوق همچنان در مراحل تحقیقاتی به سر می‌برند.

## درمان محافظت‌کننده عصبی

تاکنون بسیاری از ترکیباتی که از پتانسیل حفاظت‌کننده اعصاب برخوردار هستند، و قادر به کاهش پیشرفت بیماری باشند، تحت بررسی قرار گرفته‌اند. این ترکیبات شامل آنتی‌اکسیدان‌ها، داروهای ضد آپوپتوزیس، آنتاگونیست‌های گلوتامات، فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از گلیال تجویز شده داخل پارانشیم، کوآنزیم Q10، کراتین و داروهای ضدالتهابی می‌باشند. تأثیرات این عوامل همچنان در حال روشن‌شدن می‌باشد و تا این لحظه کاربرد درمانی آن‌ها همچنان مشخص نشده است. امکان وجود اثرات محافظ راساژیلین، پیش از این مورد بحث قرار گرفت.

## ژن‌درمانی

در حال حاضر ۳ کارآزمایی فاز I (ایمنی) ژن درمانی جهت بیماری پارکینسون، در ایالات متحده، صورت گرفته است. همه این کارآزمایی‌ها شامل انفوزیون ویروس شبه آدنو نوع ۲ به عنوان

1- Thalamotomy
2- Pallidotomy

ناقل ژن در استریاتوم می‌باشند. ژن مربوط به گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز (GAD که سنتز گابا، یک ناقل مهاری را تسهیل می‌کند) جهت ایجاد اثر مهاری در هسته ساب‌تالاموس انفوزیون گردید. جهت افزایش متابولیسم لوودوپا ـ دوپامین، آروماتیک اسید دکربوکسیلاز در پوتامن و جهت نورتورین[1] (یک فاکتور رشد که احتمال بقای نورون‌های دوپامینرژیک را می‌افزاید)، در پوتامن انفوزیون گردید. همه عوامل به کار گرفته شده، بی‌خطر بودند و یافته‌ها مؤید مفیدبودن آنها می‌باشد. یک مطالعه فاز بر روی ژن GAD کامل شده و نتایج آن در حال تکمیل است. مطالعه‌ای مشابه بر روی AADC طراحی شده اما هنوز آغاز نشده است. مطالعه فاز ۲ بر روی نورتورین در نشان دادن سودمندی این ماده ناموفق بوده اما مطالعه‌ای دیگر طراحی شده که طی آن نوتورین مشابه پوتامن به ماده سیاه انفوزیون می‌شود. فاز II کارآزمایی‌ها در حال حاضر طراحی شده و در حال اجرا می‌باشد.

## درمان تظاهرات غیرحرکتی

بیماران دچار کاهش عملکرد شناختی ممکن است به ریواستیگمین[2] (۶-۱/۵ میلی‌گرم روزانه)، ممانتین[3] (۱۰-۵ میلی‌گرم روزانه) یا دونپزیل[4] (۱۰-۵ میلی‌گرم روزانه) (فصل ۶۰ را ببینید)، اختلالات خلقی به داروهای ضد افسردگی یا ضد اضطراب (فصل ۳۰ را ببینید)؛ خواب‌آلودگی بیش از حد روزانه به مدافینیل[5] (۴۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم در صبح) (فصل ۹ را ببینید)، و اختلالات مثانه و گوارشی به درمان‌های مناسب سمپاتیکی پاسخ دهند (فصل ۸ را ببینید).

## توصیه‌های کلی جهت کنترل دارویی بیمار مبتلا به پارکینسون

بیماری پارکینسون دارای روندی پیشرونده می‌باشد. هر روز بیش از پیش از اثرات مفید درمان با لوودوپا کاسته شده و بر عوارض جانبی درمان طولانی مدت با لوودوپا، افزوده می‌شود. با این وجود، درمان دوپامینرژیک در مراحل زودتر مؤثرتر از تسکین علائم بوده و همچنین در کاهش مرگ و میر ناشی از بیماری نیز نقش دارد. بنابراین، همان طور که در شکل ۵-۲۸ خلاصه شده است، راهکارهای بسیاری جهت بهینه نمودن درمان دوپامینرژیک طراحی شده است. در موارد خفیف پارکینسون، تا حد امکان باید از علامت درمانی پرهیز کرد مگر در مواردی که درجاتی از ناتوانی برای فرد ایجاد شده باشد یا علائم تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر روند زندگی فرد داشته باشند. با ضروری‌شدن درمان، یک دوره درمان با راساژیلین، آمانتادین یا داروهای ضد موسکارینی، (در افراد جوان) ارزشمند می‌باشد. با پیشرفت بیماری، لازم است، درمان‌های دوپامینرژیک نیز صورت پذیرد. این امر به سهولت با آغاز داروهای آگونیست دوپامین به تنهایی یا در ترکیب با دوز کم درمان با کاربی‌دوپا، لوودوپا، میسر می‌شود. به ویژه در بیماران سالخورده به طور جایگزین می‌توان آگونیست‌های دوپامین را حذف کرده و درمان با کاربی‌دوپا ـ لوودوپا را آغاز کرد. در بیماران دچار پارکینسونیسم شدید و عوارض طولانی مدت درمان با لوودوپا همچون پدیده روشن ـ خاموش، درمان با مهارکننده‌های COMT یا راساژیلین می‌تواند راهگشا باشد. تنظیم پروتئین دریافتی رژیم غذایی نیز باعث بهبود پاسخ نوسانی می‌شود. در بیمارانی که به روش‌های فوق، پاسخ مناسبی نشان نمی‌دهند، تحریک نواحی عمقی مغز اغلب مفید می‌باشد. درمان بیماران جوان و افراد مبتلا به پارکینسون خفیف با راساژیلین، پیشرفت بیماری را به تعویق می‌اندازد.

## پارکینسونیسم ناشی از دارو

رزرپین و داروی مشابه آن، تترابنزامین، باعث رهایی مونوآمین‌های بیوژنیک از ذخایر آن‌ها می‌شوند، حال آن که هالوپریدول[6]، متوکلوپرامید[7] و فنوتیازین‌ها، گیرنده‌های دوپامینی را بلوک می‌نمایند. این داروها قادر هستند طی سه ماه پس از مصرف، پارکینسونیسم ایجاد نمایند. این اختلال، اغلب ولی نه همیشه متقارن همراه با ترمورهای نامحسوس می‌باشد. این سندرم در دوزهای بالای دارو روی می‌دهد و در عرض چند هفته تا چند ماه پس از قطع دارو، از بین می‌رود. در صورت ضروری‌بودن، لازم است عوامل آنتی‌موسکارینی نیز تجویز گردد. در صورت ادامه داروهای نورولپتیک، تجویز لوودوپا، کمکی نمی‌کند و ممکن است در حقیقت باعث تشدید اختلال روانی اولیه که اصولاً داروهای آنتی‌سایکوتیک به آن علت تجویز شده‌اند، گردد.

در سال ۱۹۸۳، یک داروی ایجادکننده پارکینسونیسم، طی کوشش افرادی که سعی می‌کردند تا داروی خواب‌آور جدیدی مشابه میریدین بسازند و آن را مصرف نمایند، کشف گردید که

1- Neurturin
2- Rivastigmine
3- Memantine
4- Donepezil
5- Modafinil
6- Haloperidol
7- Metoclopramide

MPTP نام گرفت. این مقوله در کادری به نام MPTP و پارکینسونیسم مورد بحث قرار گرفته است.

## سایر اختلالات حرکتی

### ترمور (لرزش)

ترمور شامل حرکات نوسانی ریتمیک می‌باشد. ترمور وضعیتی فیزیولوژیک، پدیده‌ای طبیعی است که دامنه آن تحت تأثیر اضطراب، خستگی، تیروتوکسیکوز و اپی‌نفرین یا ایزوپروترنول وریدی، افزایش می‌یابد. **پروپرانولول** دامنه آن را کاهش می‌دهد و تجویز داخل شریانی آن احتمالاً با تأثیر محیطی، مانع پاسخ ایزوپروترنول در عضو مزبور می‌شود. بعضی از داروهای خاص، به ویژه داروهای متسع‌کننده برونشی، والپروات، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و لیتیم قادر به ایجاد یک ترمور فیزیولوژیک طبیعی وابسته به دوز می‌باشند که با قطع دارو برگشت‌پذیر می‌باشد. اگر چه ترمور ایجاد شده ناشی از داروهای مقلد سمپاتیک همچون تربوتالین (یک داروی متسع‌کننده مجاری هوایی) به وسیله پروپرانولول (که قادر به مهار هر دو گیرنده $\beta_1$ و $\beta_2$ می‌باشد) بلوک می‌شود ولی توسط متوپرولول (یک آنتاگونیست اختصاصی $\beta_1$)، مهار نمی‌شود. لذا حدس زده می‌شود که این ترمور اساساً توسط گیرنده‌های $\beta_2$ ایجاد شود.

**ترمور سرشتی**[1]، یک ترمور وضعیتی و تا حدی فامیلیال با وراثت اتوزومال غالب می‌باشد که شباهت زیادی به ترمور فیزیولوژیک دارد. حداقل ۳ ناحیه ژنی (ETM1 واقع بر 3q13، ETM2 واقع بر 2p24.1 و یک لوکوس بر 6p23) در این رابطه شرح داده شده‌اند. در بعضی موارد اختلال عملکرد گیرنده‌های $\beta_1$ نشان داده شده است، حال آن که ترمور ممکن است به طور واضحی به دوزهای استاندارد متوپرولول و نیز همچون پروپرانولول پاسخ دهد. ترمور ممکن است سر، دست‌ها، صدا و با احتمال کمتر پاها را در بر گیرد. بیماران ممکن است از لحاظ عملردی محدود شده یا از لحاظ اجتماعی دچار انزوا شده و کیفیت زندگی آنان تحت تأثیر قرار گیرد و برخی از بیماران اظهار می‌کنند که حتی به دلیل ترمور به‌طور کامل ناتوان شده‌اند.

مفیدترین رویکرد به کارگیری پروپرانولول می‌باشد، ولی این که آیا چنین پاسخی به فعالیت مرکزی وابسته است یا محیطی، آشکار نمی‌باشد. فارماکوکینتیک، اثرات فارماکولوژیک و عوارض جانبی پروپرانولول بر دستگاه اعصاب مرکزی و محیطی در فصل ۱۰ مورد بحث قرار گرفته است. دوز روزانه پروپرانول برحسب مقدار احتیاج معمولاً ۱۲۰ میلی‌گرم (۶۰-۳۲۰ میلی‌گرم) می‌باشد که به صورت خوراکی ۱۲۰-۴۰ میلی‌گرم و دو بار در روز تجویز شده و عوارض جانبی ناشی از آن بسیار کم است. تجویز پروپرانولول در افراد مبتلا به نارسایی قلبی، بلوک قلبی آسم و هیپوگلیسمی باید با احتیاط صورت پذیرد. سایر عوارض جانبی شامل خستگی، سردرد سبک و اختلال در نعوظ می‌باشد. باید به بیماران تعلیم داده شود که خودشان نبض خود را گرفته و در صورت وجود برادی‌کاردی پزشک را مطلع سازند. پروپرانولول طولانی‌اثر بسیار مفید بوده و توسط بسیاری از بیماران ترجیح داده می‌شود. برخی از بیماران هنگامی که پیش‌بینی می‌کنند ترمور ممکن است تشدید شود یک دوز منفرد از آن را مصرف می‌کنند. متوپرولول در درمان ترمور در بیماران مبتلا به بیماری ریوی همزمان مفید می‌باشد. افزایش تدریجی دوز **پریمیدون**[2] (یک داروی ضدتشنج، فصل ۲۴ را ببینید)، تا میزان ۲۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز، اثرات مفیدی در درمان علامتی بعضی از بیماران، از خود نشان داده است. بیماران مبتلا به ترمور، بسیار به پریمیدون حساس هستند و اغلب قادر به تحمل دوزهایی که در درمان تشنج به کار می‌رود، نمی‌باشند. بیماران باید از ۵۰ میلی‌گرم یک بار در روز آغاز و دوز روزانه بسته به پاسخ درمانی هر ۲ هفته ۵۰ میلی‌گرم افزایش یابد.

**توپیرامات** (Topiramate)، داروی ضد تشنج دیگری است که افزایش دوز تدریجی آن تا ۴۰۰ میلی‌گرم در این موارد مفید بوده است. **آلپرازولام** (Alprazolam) (دوز ۳ میلی‌گرم روزانه) یا **گاباپنتین** (۲۴۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم، معمولاً ۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه) در این بیماران سودمند بوده است. گاباپنتین اثرات جانبی کمتری نسبت به پریمیدون دارد. تزریق داخل عضلانی سم بوتولنیوم نیز در این بیماران اثربخش است. تحریک ناحیه تالاموس توسط یک الکترود کاشته شده و یک تحریک کننده، در بسیاری از موارد پیشرفته و عودکننده به درمان‌های دارویی، مؤثر بوده است. تالاموتومی اولتراسوند تحت راهنمایی MRI در کارآزمایی‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است. دیازپام، کلرودیازپوکساید، مفنسین و داروهای ضد پارکینسون که در گذشته مورد استفاده داشتند، امروزه دیگر در این زمینه کاربردی ندارند. مقادیر کمی از الکل نیز با مکانیسم ناشناخته‌ای ترمور را برای مدتی کوتاه، مهار می‌کند اما با توجه به احتمال مشکلات رفتاری و سایر مسائلی که الکل پدید می‌آورد، نبایستی آن را به عنوان یک راه کاردرمانی پذیرفت.

1- Essential tremor
2- Primidone

## MPTP و پارکینسونیسم

برمبنای گزارشاتی در اوایل دهه ۱۹۸۰ و بروز نوعی از پارکینسون سریعاً پیشرفت‌کننده در بعضی از افرادجوان، دریچه‌ای نوین در اتیولوژی و درمان پارکینسون، گشوده شد. گزارشات اولیه به وضوح از افراد جوانی صحبت می‌کردند که تلاش کرده بودند تا با ساخت آنالوگ‌های مپریدین توسط شیمی‌دان‌هایی غیرحرفه‌ای، ماده‌ای جهت کمک به سوءمصرف مواد مخدر بیابند. مصرف ناآگاهانه ۱- متیل ۴- فنیل -۱، ۲، ۳، ۶- تتراهیدروپیریدین (MPTP) در این افراد موجب بروز فرم بسیار شدید پارکینسون در این افراد گردید.

MPTP یک پروتوکسین است که به وسیله مونوآمین اکسیداز B به N- متیل -۴- فنیل پیریدینوم (+MPP) تبدیل می‌شود. +MPP به طور اختصاصی طی مکانیسم طبیعی بازجذب دوپامین توسط سلول‌های موجود در ماده سیاه جذب می‌شود. +MPP، کمپلکس I میتوکندریال را مهار کرده و بدین وسیله باعث سرکوب فسفریلاسیون اکسیداتیو در این سلول‌ها می‌شود. تداخل +MPP و کمپلکس‌ها، به مرگ سلول و نهایتاً تخلیه دوپامین استریاتال و بروز پارکینسون منجر می‌شود.

کشف اثرات MPTP می‌تواند، مؤید نقش توکسین‌های محیطی باشد که با جذب اختصاصی در مناطق مورد نظر، باعث ایجاد پارکینسون می‌شوند، اگر چه تاکنون هیچ توکسین دیگری با اثرات فوق شناخته نشده است. این روش همچنین مدلی مناسب را جهت ایجاد پارکینسون در نمونه‌های حیوانی به ویژه در پریمات‌های غیر انسان فراهم می‌آورد. این مدل در ساخت داروهای جدیدتر ضد پارکینسون به کار گرفته شده است. مواجه قبلی حیوانات با یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز B، همچون سلژیلین، مانع تبدیل MPTP به +MPP شده و بنابراین مانع بروز پارکینسون شده است. این مطالعات شواهدی را فراهم آورده‌اند تا بپذیریم سلژیلین و راساژیلین قادرند پیشرفت پارکینسون را کند نمایند.

**ترمور توجهی**[1]، ترموری است که حین حرکت وجود دارد نه هنگام استراحت. چنین وضعیتی اغلب طی مصرف مقادیر زیاد الکل یا داروهایی همچون فنی‌توئین روی می‌دهد. قطع مصرف یا کاهش دوزدارو به گونه‌ای چشمگیر باعث بهبود این وضعیت می‌شود. درمان مناسبی جهت ترمورهای عامدانه ناشی از سایر علل نورولوژیک، وجود ندارد.

**ترمور زمان استراحت**[2]، معمولاً ناشی از بیماری پارکینسون می‌باشد.

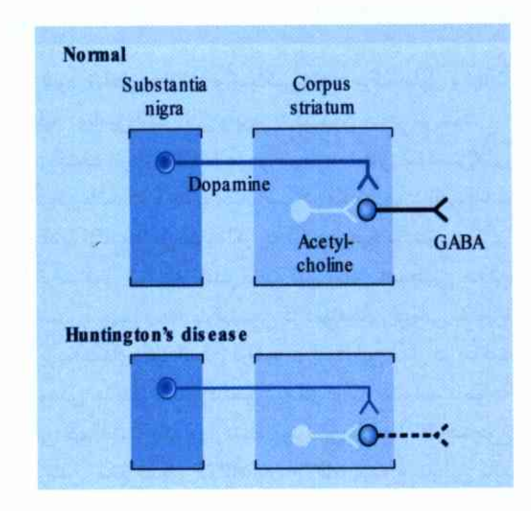
## بیماری هانتینگتون[3]

بیماری هانتینگتون یک اختلال ژنتیکی اتوزومال غالب می‌باشد که ناشی از بروز ناهنجاری (طویل‌شدن تکرار تری‌نوکلئوتید CAG که مسیر پلی‌گلوتامین را کد می‌کنند) در ژن هانتینگتون واقع بر کروموزوم ۴ می‌باشد. فرم اتوزومال مغلوب نیز ممکن است به وقوع بپیوندد. اختلالات شبه بیماری هانتینگتون (HDL)، ارتباطی با توالی تکرارشده تری‌نوکلئوتیدی CAG در ژن هانتینگتون ندارند. اقسام اتوزومال غالب (HDL1، 20pter-P12؛ 16q24.3، HDL2) و مغلوب (4P15.3 و HDL3) نیز ممکن است روی دهد.

از مشخصات بیماری هانتینگتون حرکات کره پیشرونده و دمانس دوران بزرگسالی می‌باشد. به نظر می‌رسد عدم توازن دوپامین، استیل کولین، GABA و احتمالاً بعضی از ناقلین دیگر در عقده‌های قاعده‌ای در ایجاد این بیماری نقش داشته باشد (شکل ۶-۲۸). مطالعات فارماکولوژیک مؤید آن است که کره، ناشی از فعالیت بیش از حد مسیرهای دوپامینرژیک ماده سیاه می‌باشد. این امر احتمالاً به علت افزایش پاسخ‌های دوپامینی پس سیناپسی و یا کاهش نوروترانسمیترهایی می‌باشد که به طور طبیعی آنتاگونیست دوپامین می‌باشند. داروهایی که در انتقالات دوپامینی اختلال ایجاد می‌نمایند، چه با تخریب مونوآمین‌های مرکزی (به عنوان مثال رزرپین، تترابنازین) و چه با بلوک گیرنده‌های دوپامینی (مانند فنوتیازین‌ها، بوتیروفنون‌ها)، باعث بهبود کره می‌شوند و داروهای شبه دوپامینی چون لوودوپا، بیماری را تشدید می‌نمایند.

میزان گابا و آنزیم‌هایی که در ساخت آن دخیل می‌باشند (گلوتامیک اسید دکربوکسیلاز)، به میزان قابل توجهی در عقده‌های قاعده‌ای بیماران مبتلا به هانتینگتون، کاهش می‌یابد. گیرنده‌های گابا، اغلب در مسیرهای مهاری نقش دارند. همچنین کاهش قابل توجهی در غلظت کولین استیل ترانسفراز (آنزیم مسوول سنتز استیل کولین) موجود در عقده‌های قاعده‌ای بیماران، روی می‌دهد. چنین یافته‌هایی از اهمیت

1- Intention tremor 2- Rest tremor
3- Huntington's disease




**شکل ۶-۲۸.** نمای شماتیک توالی نورون‌های دخیل در کره هانتینگتون. **بالا:** نورون‌های دوپامینرژیک (قرمز) که از ماده سیاه منشأ گرفته‌اند، به طور طبیعی سبب مهار خروجی گاباارژیک از جسم مخطط می‌شوند، در حالی که نورون‌های کولینرژیک (سبز) اثر تحریکی دارند. **پایین:** در کره هانتینگتون ممکن است برخی نورون‌های کولینرژیک از بین بروند اما تعداد نورون‌های دژنره شده گاباارژیک (سیاه) بیشتر است.

پاتوفیزیولوژیک برخوردار هستند و باعث کشف راههایی جهت تسکین کره از طریق افزایش گابا مرکزی و یا فعالیت استیل کولین شده‌اند (اما با نتایج ناامیدوارکننده). در نتیجه همزمان داروهایی که با سیستم دوپامینی تداخل می‌نمایند، شایع‌ترین داروهایی هستند که جهت کنترل دیسکینزی بیماری هانتینگتون به کار گرفته می‌شوند. در مورد تمامی داروهایی که در ادامه مورد بحث قرار می‌گیرند، کاهش میزان حرکات غیرطبیعی با درجاتی از پارکینسونیسم یاتروژنیک همراه بوده است.

**تترابنازین**[1] (۵۰-۱۲/۵ میلی‌گرم به صورت خوراکی سه بار در روز)، دوپامین مغزی را تخلیه نموده و از شدت کره می‌کاهد. این دارو عوارض کمتری نسبت به رزرپین، که بدین منظور استفاده می‌شد، دارد، تترابنازین توسط سیتوکروم p450 متابولیزه می‌شود (CYP2D6) و بنابراین در بیمارانی که نیازمند تجویز دوزهای بالاتر از ۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر هستند ژنوتیپ و بررسی بیان CYP2D6 لازم است. در متابولیزه‌کننده‌های ضعیف دوز حداکثر توصیه شده ۵۰ میلی‌گرم در روز (۲۵ میلی‌گرم به ازای هر دوز است) و حداکثر دوز ۱۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌تواند استفاده شود. درمان با مسدودکننده‌های گیرنده پس‌سیناپسی نظیر فنوتیازینی‌ها و بوتیروفنون‌ها می‌تواند کمک‌کننده باشد. هالوپریدول در دوزهای کوچک برای مثال ۱ میلی‌گرم دو بار در روز آغاز شده و هر ۴ روز، بسته به پاسخ ایجاد شده، افزایش می‌یابد. در صورتی که هالوپریدول کمک نکرد فلوفنازین در دوزهای مشابه ۱ میلی‌گرم به صورت دو بار در روز می‌تواند کمک‌کننده باشد. چندین مطالعه اخیر پیشنهاد می‌کنند که اولانزاپین نیز می‌تواند کمک‌کننده باشد که دوز آن در افراد متفاوت است. اما ۱۰ میلی‌گرم به صورت روزانه اغلب کافی است اگرچه دوزهای بالاتر از ۳۰ میلی‌گرم گاهی اوقات نیاز است. فارماکوکینتیک و ویژگی‌های بالینی این داروها با جزئیات بیشتر در قسمت‌های دیگر این کتاب آورده شده است. مهارکننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین ممکن است افسردگی، پرخاشگری و آژیتاسیون را کاهش دهند اما به هر حال مهارکننده‌های قدرتمند CYP2D6 بایستی با احتیاط مصرف شود و ممکن است دوز تترابنازین مصرف‌شده را کم کند.

سایر جنبه‌های مهم مدیریت این بیماری شامل مشاوره ژنتیکی، گفتاردرمانی، درمان فیزیکی، احتیاط‌ها و مراقبت‌های دیسفاژی و ارائه خدمات اجتماعی می‌باشد.

## سایر اشکال کره

کره خوش‌خیم ارثی (اغلب اتوزومال غالب؛ ولی اتوزومال مغلوب نیز محتمل است) به گونه‌ای ارثی یا به طور خود به خود، ایجاد می‌شود. کره در اوایل دوران کودکی بروز یافته و طی دوران بزرگسالی پیشرفت چندانی نمی‌کند؛ دمانس نیز روی نمی‌دهد. در بیماران با موتاسیون ژن TITF-1، ناهنجاری‌های تیروئیدی یا ریوی نیز ممکن است حضور داشته باشند (سندرم مغز ـ تیروئید ـ ریه). کره فامیلیال ممکن است به عنوان جزئی از سندرم کره ـ آکانتوزیس به وقوع بپیوندد که احتمالاً با تیک‌های دهانی ـ زبانی، صوتی، تغییرات شناختی، صرع، نوروپاتی محیطی و آتروفی عضلانی، همراه خواهد بود. سطح سرمی $\beta$ لیپوپروتئین طبیعی است. موتاسیون ژن‌های کدکننده کورئین (Chorein) در 9q21 ممکن است رخ دهد. درمان چنین اختلالات ارثی، علامتی می‌باشد. درمان این اختلالات ژنتیکی ارثی به صورت علامتی است. تترابنازین (۰/۵ میلی‌گرم در کیلوگرم در روز برای کودکان و ۳۷/۵ میلی‌گرم در روز برای بالغین) ممکن است کره را بهبود بخشد.

درمان مستقیماً متوجه علت زمینه‌ای پیدایش کره می‌باشد. از جمله این علل می‌توان به بیماری‌های عمومی پزشکی

1- Tetrabenazine

همچون تیروتوکسیکوز، پلی‌سیتمی‌ورا روبرا (Poly cythemia vera rubra)، لوپوس سیستمیک اریتروماتوزیس، هیپوکلسمی، و سیروز کبدی، اشاره نمود. کره ناشی از دارو با قطع مصرف دارو، بهبود می‌یابد از جمله داروهای دخیل در این امر، می‌توان به لوودوپا، داروهای ضدموسکارینی، آمفتامین، لیتیم، فنی‌توئین و یا داروهای ضد بارداری خوراکی، اشاره نمود. داروهای نورولپتیک ممکن است باعث ایجاد دیسکینزی حاد یا تأخیری شود (در ادامه بحث می‌شود). کره سیدنهام[1] اغلب وضعیتی گذرا و خفیف است و کمتر نیاز به درمان دارویی آن وجود دارد. با این وجود داروهای بلوک‌کننده دوپامین در بهبود چنین وضعیتی مفید می‌باشند.

## بالیسموس[2]

اساس بیوشیمیایی بالیسموس، ناشناخته است. اما رویکرد فارماکولوژیک در کنترل آن مشابه کره می‌باشد. درمان با هالوپریدول، پرفنازین و سایر داروهای بلوک‌کننده دوپامینی احتمالاً مفید می‌باشد.

## آتتوز و دیستونی[3]

اساس فارماکولوژیک چنین اختلالاتی ناشناخته می‌باشد و همچنین درمان خشنودکننده‌ای جهت آنها وجود ندارد. گروهی از بیماران به خوبی به درمان با لوودوپا، پاسخ می‌دهند (دیستونی پاسخ‌دهنده به لوودوپا)، که این افراد جهت کارآزمایی‌ها، باارزش می‌باشند. به ندرت بعضی از بیماران مبتلا به دیستونی به دیازپام، آمانتادین، داروهای آنتی‌موسکارینی (در دوزهای بالا)، کاربامازپین، بکلوفن، هالوپریدول یا فنوتیازین‌ها، پاسخ مناسبی نشان می‌دهند. آزمودن رویکردهای دارویی فوق ارزشمند می‌باشد حال آن که اغلب مفید نخواهد بود. بیماران دچار دیستونی موضعی همچون بلفاروسپاسم[4] یا تورتیکولی[5] از تزریق توکسین بوتولنیوم در عضلات بیش فعال، سود می‌برند. تحریکات مغزی عمقی ممکن است از لحاظ بالینی در چنین موارد لاعلاج، مفید باشد.

## تیک‌ها[6]

اساس پاتوفیزیولوژیک تیک‌ها، ناشناخته می‌باشد. تیک‌های چندگانه مزمن (سندرم ژیل دولاتوره[7]) احتمالاً نیازمند علامت درمانی می‌باشند به ویژه اگر این اختلال شدید باشد و بر زندگی فرد تأثیر زیادی داشته باشد. آموزش دادن بیمار، خانواده و معلم‌ها در این زمینه اهمیت زیادی دارد. درمان فارماکولوژیک ممکن است زمانی تیک‌ها با زندگی اجتماعی یا سایر فعالیت‌های این چنینی در تداخل هستند، ضروری باشد.

درمان آن با داروهای مسدودکننده گیرنده دوپامین یا تخلیه‌کننده ذخایر دوپامین نظیر فلوفنازین، پیموزید و تترابنازین است. این داروها فرکانس و شدت تیک را تا حدود ۶۰ درصد کاهش می‌دهند. پیموزید یک آنتاگونیست گیرنده دوپامینی ممکن است به عنوان درمان خط اول و یا درمانی که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهند جوابگو باشد. درمان بایستی با ۱ میلی‌گرم در روز آغاز شده و دوزاژ ۱ میلی‌گرم هر ۵ روز افزایش یابد. اغلب بیماران دوز ۷ تا ۱۶ میلی‌گرم در روز را نیاز دارند. عوارض جانبی آن مشابه هالوپریدول می‌باشد اما سبب اختلال در ریتم قلبی می‌شود. هالوپریدول برای سالیان زیادی جهت درمان بیماری تیک کاربرد داشت. در صورتی که درمان با دوزهای کم (۰/۲۵ یا ۰/۵ میلی‌گرم روزانه) آغاز شود و سپس کم‌کم در طی هفته‌ها افزایش یابد (برای مثال ۰/۲۵ میلی‌گرم هر ۴ تا ۵ روز) بیماران بهتر این دارو را تحمل خواهند کرد. اغلب بیماران نهایتاً دوز ۳ تا ۸ میلی‌گرم را نیاز خواهند داشت. عوارض جانبی شامل اختلالات حرکتی اکستراپیرامیدال (خارج‌هرمی) خواب‌آلودگی، خشکی دهان، تاری دید و اختلالات معده‌ای ـ روده‌ای می‌باشد. آریپیرازول (فصل ۲۹ را ببینید) در درمان تیک مؤثر بوده است.

اگر چه این دارو جهت درمان تیک یا سندرم تورت به تأیید FDA نرسیده است اما بعضی از آگونیست‌های $\alpha_2$ آدرنرژیک نسبت به داروهای نورولپتیک عوارض خارج هرمی کمتری به وجود می‌آورند، لذا در این مورد بیشتر مصرف می‌شوند. **کلونیدین**، تیک‌های حرکتی یا زمانی را تا میزان ۵۰ درصد در کودکان، کاهش می‌دهد. احتمالاً این دارو اثرات خود را از طریق کاهش فعالیت نورون‌های نورآدرنرژیک موجود در لوکوس سرئولوس، اعمال می‌نماید. دوز آغازین دارو، ۳-۲ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن کودک و به صورت روزانه می‌باشد که پس از ۲ هفته به ۴ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در روز و در صورت نیاز به ۵ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم در روز افزایش می‌یابد. این دارو ممکن است در ابتدا باعث کاهش گذرای فشارخون گردد. شایع‌ترین عارضه جانبی این دارو، آرام‌بخشی می‌باشد. از سایر عوارض آن می‌توان به افزایش ترشح بزاق و اسهال اشاره نمود. **گوانفاسین** (Guanfacine)، آگونیست دیگر $\alpha_2$ آدرنرژیک، نیز

1- Sydenham's chorea
2- Ballismus
3- Athetosis & Dystonia
4- Blepharospasm
5- Torticollis
6- Tics
7- Gilles de la tourette's syndrome

استفاده می‌شود. هر دو این داروها در درمان علائم رفتاری نظیر اختلالات کنترل تکانه مؤثر هستند.

آنتی‌سایکوتیک غیرمعمول نظیر رسپریدون و آری پیپرازول پروفایل اثرات جانبی بسیار خوشایندی داشته و در بیماران مبتلا به اختلالات رفتاری بسیار سودمند خواهند بود. کلونازپام و کاربامازپین نیز مصرف می‌شوند، خصوصیات فارماکولوژیک این داروها در بخش دیگری از این کتاب آورده شده است.

تزریق توکسین بوتولینوم A، در محل درگیری نیز گاهی مفید می‌باشد. درمان بعضی از اختلالات همراه همچون نقص توجه (به عنوان مثال توسط چسب‌های پوستی کلونیدین، گوانفاسین، پمولین، متیل‌فنیدات، یا دکستروآمفتامین) و یا اختلال وسواسی ضروری (مهارکننده انتخابی بازبرداشت سروتونین یا کلومی‌پرامین) می‌باشد. گاهی تحریک عمقی مغز در بعضی موارد مقاوم به درمان، مفید می‌باشد. اما در حال حاضر به عنوان بهترین یک پیشنهاد تحقیقاتی، قابل طرح می‌باشد.

## دیسکینزی ناشی از دارو

لوودوپا یا آگونیست‌های دوپامین به گونه‌ای وابسته به دوز منجر به انواعی از دیسکینزی در بیماران مبتلا به پارکینسون می‌شوند که کاهش دوز دارو موجب بهبود آنها می‌شود. کره همچنین ممکن است در بیمارانی که فنی‌توئین، کاربامازپین، آمفتامین‌ها، لیتیم یا ضدبارداری‌های خوراکی را مصرف می‌کنند ایجاد شود که با قطع چنین داروهای آسیب‌رسانی، این عوارض مرتفع می‌شود. دیستونی نیز ممکن است ناشی از تجویز عوامل دوپامینرژیک، لیتیم، مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین، کاربامازپین یا متوکلوپرامید باشد و ترمورهای وضعیتی نیز ممکن است با مصرف داروهایی چون تئوفیلین، کافئین، لیتیم، اسید والپروئیک، هورمون‌های تیروئیدی، ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای و ایزوپروترنول، به وقوع بپیوندند.

اساس فارماکولوژیک دیس‌کینزی حاد یا دیس‌تونی که گاهی اوقات با مصرف چند روز اول یک فنوتیازین ایجاد می‌شود، چندان روشن نمی‌باشد. در اغلب موارد، تجویز تزریقی یک داروی آنتی‌موسکارینی همچون بنزتروپین[1] (به میزان ۲ میلی‌گرم داخل وریدی)، دیفن هیدرامین[2] (۵۰ میلی‌گرم داخل وریدی)، یا بیپریدین[3] (۵-۲ میلی‌گرم داخل وریدی یا داخل عضلانی) کمک‌کننده می‌باشد در حالی که در موارد دیگر، دیازپام (۱۰ میلی‌گرم داخل وریدی)، از میزان حرکات غیرطبیعی می‌کاهد.

**دیس‌کینزی تأخیری**[4]، اختلالی است که توسط مجموعه‌ای از حرکات غیرطبیعی متعدد، مشخص می‌شود و پس از درمان طولانی مدت با داروهای نورولپتیک یا متوکلوپرامید به وجود می‌آید (فصل ۲۹ را ببینید). اساس فارماکولوژیک آن به دقت آشکار نشده است. کاهش دوزداروی مسبب، یک بلوک‌کننده گیرنده دوپامین، اغلب باعث تشدید دیسکینزی می‌شود، حال آن که افزایش دوز دارو باعث سرکوب این وضعیت می‌گردد. از داروهایی که به احتمال قوی‌تری در درمان علامتی مفید می‌باشند، می‌توان به داروهایی اشاره نمود که با عملکرد دوپامینی تداخل حال دارند یا از طریق تخلیه ذخایر (مانند رزرپین، تترابنازین) یا از طریق بلوک‌کننده‌های گیرنده (مانند فنوتیازین‌ها، بوتیروفنون‌ها). داروهای بلوک‌کننده گیرنده به گونه‌ای متناقض در ایجاد دیسکینزی نیز نقش دارند.

**دیس‌تونی تأخیری** اغلب موضعی است یا بخش کوچکی را دربر می‌گیرد. دیستونی ژنرالیزه کمتر شایع می‌باشد و در بیماران جوان به وقوع می‌پیوندد. درمان مشابه دیسکینزی تأخیری می‌باشد ولی داروهای آنتی‌کولینرژیک نیز ممکن است مفید باشند. دیستونی موضعی همچنین ممکن است به تزریق موضعی توکسین بوتولینوم A پاسخ دهد. **آکاتیزی تأخیری** نیز به گونه‌ای مشابه پارکینسون‌های ناشی از دارو، درمان می‌شود. **سندرم خرگوش**[5]، از دیگر اختلالات القا شده توسط نورولپتیک‌ها می‌باشد که با تظاهراتی همچون حرکات ریتمیک عمودی دهان نمود می‌یابد و ممکن است به درمان با داروهای ضد کولینرژیک، پاسخ دهد.

از آنجایی که سندرم‌های تأخیری در بزرگسالان اغلب برگشت‌ناپذیر است و درمان رضایت‌بخشی نیز ندارد، تلاش‌ها باید جهت کاستن احتمال بروز این عارضه متمرکز گردد. داروهای آنتی‌سایکوتیک در صورت ضرورت تجویز می‌گردد که باید به طور متناوب قطع شود تا نیاز به ادامه درمان مشخص شود و مراحل دیس‌کینزی ابتدایی پنهان نماند. تیوریدازین، یک فنوتیازین با زنجیره جانبی پیپریدین و در عین حال یک آنتی‌سایکوتیک مؤثر است که به نظر می‌رسد کمتر در واکنش‌های اکستراپیرامیدال نقش داشته باشد. این امر احتمالاً به علت اثر کم آن بر گیرنده‌های دوپامین در سیستم استریاتال می‌باشد. در پایان این که داروهای آنتی‌موسکارینی نباید به طور روزمره در بیمارانی که داروهای نورولپتیک دریافت می‌دارند، تجویز شود زیرا ترکیب این احتمال بروز دیس‌کینزی را افزایش می‌دهد.

1- Benztropine
2- Diphenhydramine
3- Biperiden
4- Tardive dyskinesia
5- Rabbit syndrome

**سندرم نورولپتیک بدخیم**[1]، عارضه‌ای نادر با درمان‌های نورولپتیک می‌باشد که مشخصاتی همچون سختی عضلانی، تب و تغییرات وضعیت ذهنی و اختلال عملکرد اتونوم همراه می‌باشد (جدول ۴-۱۶). علایم به طور معمول طی ۱ تا ۳ روز (در مقایسه با هیپرترمی بدخیم که طی چند دقیقه تا چند ساعت ظهور می‌یابد) پدید می‌آیند و ممکن است هر زمانی طی درمان روی دهند. درمان این وضعیت، قطع داروهای آنتی‌سایکوتیک، لیتیم و آنتی‌کولینرژیک‌ها، کاهش دمای بدن و هیدراته‌کردن بیمار می‌باشد. دانترولن، آگونیست‌های دوپامینی، لوودوپا یا آمانتادین نیز احتمالاً دارای اثرات مفیدی می‌باشند ولی میزان مرگ و میر ناشی از سندرم نورولپتیک بدخیم نسبتاً بالا و بیش از ۲۰ درصد می‌باشد.

## سندرم پاهای بی‌قرار[2]

از مشخصات این سندرم احساس ناخوشایند و خزنده‌ای می‌باشد که از عمق پاها و گاهی دست‌ها، برمی‌خیزد. علائم معمولاً زمانی به وقوع می‌پیوندد که فرد در حالت استراحت قرار دارد به ویژه زمانی که دراز کشیده و یا در حالت نشسته قرار دارد، چیزی آنها را به انجام این حرکات وا می‌دارد. چنین علائمی باعث ایجاد تأخیر در زمان به خواب رفتن فرد می‌شود. همچنین ممکن است اختلالات خواب ناشی از حرکات دوره‌ای اندام‌ها، در این افراد بروز یابد. علت این امر ناشناخته است ولی این اختلال در زنان حامله و در بیماران اورمیک یا نوروپاتی دیابتی شایع می‌باشد. در اغلب بیماران یافته مستعدکننده‌ای یافت نشده است. ولی لوکاسیون‌های ژنی متعددی مرتبط با این عارضه شناخته شده‌اند.

علائم با تصحیح آنمی فقر آهن همزمان بهبود یافته و اغلب به داروهایی چون آگونیست‌های دوپامین، لوودوپا، دیازپام، کلونازپام، گاباپنتین یا اوپیوئیدها، پاسخ می‌دهد. درمان باید با تجویز آگونیست‌های طولانی‌مدت دوپامین (مانند **پرامی‌پکسول**، ۰/۱۲۵-۰/۷۵ میلی‌گرم یا **روپی‌نیرول** ۰/۲۵-۴/۰ میلی‌گرم یک بار روزانه)، آغاز شود. درمان دوپامینرژیک، درمان ارجح سندرم پاهای بی‌قرار می‌باشد. جهت اجتناب از تشدید این عارضه که ممکن است با لوودوپا - کاربی‌دوپا (۱۰۰/۲۵ یا ۲۰۰/۵۰ که حدوداً ۱ ساعت بیش از زمان خواب دریافت می‌گردد) همراهی داشته باشد، منظور از تشدید یا اوج عارضه، شروع یا افزایش زودتر علایم یا شروع زودتر علایم در حال استراحت؛ و پاسخ کمتر به درمان‌های دارویی، می‌باشد. هنگامی که تشدید عوارض ناشی از لوودوپا، ایجاد شود، باید دوز دریافتی آن کاهش یابد یا یک آگونیست دوپامین جانشین آن شود. اگر این عارضه در بیمارانی ایجاد شود که آگونیست دریافت می‌دارند، دوز دریافتی روزانه باید کاهش یابد یا تقسیم شود و یا اینکه داروهای اوپیوئیدی جانشین آنها شود. درمان با آگونیست‌های دوپامین ممکن است با پیشرفت اختلالات کنترل تکانه همراه باشد. گاباپنتین، داروی آلترناتیوی جهت اوپیوئیدها می‌باشد که روزانه ۱ بار یا ۲ بار دریافت می‌گردد (در عصر و قبل از خواب)، دوز شروع آن ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه می‌باشد که افزایش آن به پاسخ و تحمل بیمار بستگی دارد (حدوداً تا ۱۸۰۰ میلی‌گرم روزانه افزایش می‌یابد.) و تجویز گاباپنتین اناکاربیل خوراکی (۶۰۰ یا ۱۲۰۰ میلی‌گرم یک بار در روز) می‌تواند کمک‌کننده باشد. مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند پره‌گابالین، یک داروی مرتبط، نیز با دوز تام روزانه ۳۰۰-۱۵۰ میلی‌گرم و در قالب دوزهای منقسم مفید می‌باشد. کلونازپام به صورت ۱ میلی‌گرم روزانه، گاهی اوقات کمک‌کننده است. هنگامی که اوپیوئیدها مورد نیاز باشند از انواعی که دارای نیمه‌عمر طولانی‌تر هستند با پتانسیل ایجاد اعتیاد کمتری دارند استفاده می‌شود. اکسی‌کدون غالباً مؤثر است. دوز دارو بسته به فرد مصرف‌کننده تعیین می‌شود.

## بیماری ویلسون[3]

بیماری ویلسون یک اختلال ارثی (13q14.3-q21.1) مغلوب در متابولیسم مس می‌باشد. مشخصات بیوشیمیایی ویلسون به کاهش سطح مس و سرولوپلاسمین خون و مشخصات پاتولوژیک آن مقادیر زیاد مس در مغز و احشاء داخلی می‌باشد که با علائم کبدی و اختلال عملکرد عصبی ظهور می‌یابد. از جمله علائم عصبی، می‌توان به ترمور، حرکات شبه کره‌ای، سفتی، هیپوکینزی، اختلال بلع و تکلم اشاره نمود. خواهرها و برادرهای بیمار مبتلا به ویلسون باید جهت موارد غیرعلامتدار ویلسون مورد غربالگری قرار بگیرند.

درمان شامل برداشت مقادیر مس اضافه و سپس برقراری توازن مس می‌باشد. میزان مس رژیم غذایی را نیز باید در سطح زیر ۲ میلی‌گرم در روز حفظ نمود. **پنی‌سیلامین**[4] (دی‌متیل سیستئین)، به مدت چندین سال مهم‌ترین و اولین داروی مورد استفاده در برداشت مس بود. این دارو یک شلات‌کننده می‌باشد که همراه با مس ایجاد کمپلکس‌های حلقه‌ای می‌نماید. به راحتی از دستگاه گوارش جذب شده و به سرعت در ادرار ترشح می‌شود. دوز معمول شروع این دارو، در بزرگسالان ۵۰۰ میلی‌گرم، سه یا چهار بار در روز می‌باشد. پس از ایجاد بهبود، می‌توان دوز

1- Neuroleptic malignant syndrome
2- Restless legs syndrome 3- Wilson's disease
4- Penicillamine

نگهدارنده را کاهش داده که این میزان معمولاً کمتر از ۱ گرم روزانه نمی‌باشد. باید تا زمان نامشخصی ادامه داده شود. از عوارض جانبی آن می‌توان به تهوع، استفراغ، سندرم نفروتیک، سندرم شبه لوپوس، پمفیگوس، میاستنی، آرتروپاتی، نوروپاتی عصب بینایی و دیسکرازی‌های مختلف خونی اشاره کرد. طی درمان باید ارزیابی‌های متعدد ادرار و شمارش کامل سلول‌های خونی انجام شود. در ۱۰ درصد موارد نورولوژیک، پنی‌سیلامین موجب وخامت وضعیت می‌شود.

**ترینتین[1] هیدروکلراید**، داروی شلات‌کننده دیگری با دوز روزانه ۱/۵–۱ گرم تجویز می‌گردد که به دلیل احتمال کم در وقوع واکنش‌های داروئی و وخیم‌تر شدن وضعیت نورولوژیک ممکن است نسبت به پنی‌سیلامین ترجیح داده می‌شود. به نظر می‌رسد ترینتین به جز آنمی خفیف ناشی از کمبود آهن، دارای عوارض جانبی کمی در بیماران باشد. **تتراتیومولیبدات[2]** ممکن است جهت نگهداری عملکردهای نورولوژیک (در بیماران مبتلا به درگیری‌های نورولوژیک) از ترینتین بهتر باشد. این دارو را همچنین با یا بدون غذا می‌تواند مصرف کرد. این دارو در حال حاضر در دسترس نیست.

تجویز خوراکی استات روی[3] باعث افزایش دفع گوارشی مس می‌شود و گاهی طی مراحل درمانی دوره نگهدارنده و در ترکیب با سایر داروها تجویز می‌گردد. دوز مؤثر این دارو ۵۰ میلی‌گرم و سه بار در روز می‌باشد. سولفات زینک (روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم خوراکی) نیز جهت کاهش جذب مس به کار گرفته شده است. روی با القاء متالوتیونین سلول‌های روده‌ای، باعث مهار جذب مس از دستگاه گوارش می‌گردد. مزیت اصلی آن عوارض جانبی کم این دارو در مقایسه با سایر داروهای ضد مس می‌باشد هر چند ممکن است در ابتدای درمان باعث ایجاد برخی تحریکات گوارشی گردد.

پیوند کبد نیز گاهی اوقات الزامی می‌شود نقش انتقال سلول‌های کبدی و ژن درمانی هنوز تحت بررسی است.

1- Treintine 2- Tetrathiomolybdate

3- Zinc acetate

## پاسخ مطالعه مورد

رابطه بین ترمور و فعالیت (لرزش در حال استراحت) در این مورد نشان دهنده پارکینسون است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که یافته‌های کلاسیک یک بیماری پارکینسون شامل لرزش در حال استراحت، سفتی، برادی‌کینزی، اختلال در گام برداشتن می‌باشد. یک ناهنجاری غیرقرینه در بیماری پارکینسون رایج است. پیش‌آگهی این بیماری بدین صورت است که با گذشت زمان علائم عمومی‌تر می‌شود. درمان فارماکولوژیک شامل یک آگونیست دوپامین (پرامیپکسول یا روپینیرول) بوده اما در شرایط کنونی نبایستی آغاز کرد مگر اینکه علائم بیمار تشدید شود. پس از آغاز درمان با آگونیست‌ها بیماران ممکن است علائمی از اختلال کنترل تکانه (گامبلینگ) را نشان دهند که این ممکن است نیازمند کاهش دوز یا قطع مصرف داروهای آگونیست باشد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| Amantadine | Generic, Symmetrel |
| Apomorphine | Apokyn |
| Benztropine | Generic, Cogentin |
| Biperiden | Akineton |
| Bromocriptine | Generic, Parlodel |
| Carbidopa | Lodosyn |
| Carbidopa/levodopa | Generic, Sinemet, Parcopa |
| Carbidopa/levodopa/entacapone | Generic, Stalevo |
| Entacapone | Generic, Comtan |
| Levodopa | Dopar, others |
| Orphenadrine | Generic, various |

| Generic name | available as |
|---|---|
| Penicillamine | Cuprimine, Depen |
| Pergolide[1] | Permax, other |
| Pramipexole | Generic, Mirapex |
| Procyclidine | Kemadrin |
| Rasagiline | Azilect |
| Ropinirole | Generic, Requip, Requip XL |
| Selegiline (deprenyl) | Emsam |
| Tetrabenazine | Xenazine |
| Tolcapone | Tasmar |
| Trientine | Syprine |
| Trihexyphenidyl | Generic, Artane, others |

[1] Not available in the USA.

خلاصه: داروهای مورد مصرف در اختلالات حرکتی

| زیرگروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **لوودوپا و ترکیبات آن** | | | | |
| • لوودوپا | انتقال به دستگاه اعصاب مرکزی (CNS) و تبدیل به دوپامین (که وارد CNS نمی‌شود)؛ همچنین در بافت‌های محیطی نیز به دوپامین تبدیل می‌شود. | بهبود همه علایم بیماری پارکینسون و ایجاد اثرات واضح دوپامینرژیک محیطی | بیماری پارکینسون: مؤثرترین درمان ولی اغلب خط اول درمان محسوب نمی‌شود چرا که ممکن است طی زمان باعث بروز نوسانات پاسخ‌های ناتوان‌کننده شود. | خوراکی، اثرات: ۸-۶ ساعت. سمیت: ناراحتی‌های گوارشی، آریتمی، دیس‌کینزی، روشن ـ خاموش و پدیده خاموش شدن. اختلالات رفتاری. تداخلات: مصرف همزمان آن با کاربی‌دوپا، به میزان قابل توجهی دوز مورد نیاز را کاهش می‌دهد. به کارگیری آن همراه با COMT یا مهارکننده‌های MAO-B، مدت اثر آن را طولانی می‌کند. |
| • لوودوپا + کاربی‌دوپا (Sinemet)، سایر: کاربی‌دوپا، متابولیسم محیطی لوودوپا به دوپامین را مهار کرده و دوز مورد نیاز و سمیت را کاهش می‌دهد. کاربی‌دوپا، نمی‌تواند وارد CNS شود. | | | | |
| • لوودوپا + کاربی‌دوپا + انتاکاپون (Stalevo): انتاکاپون، یک مهارکننده کاتکول ـ اُ ـ متیل ترانسفراز (COMT) می‌باشد (به مطالب ذیل مراجعه کنید). | | | | |
| **آگونیست‌های دوپامین** | | | | |
| • پرامی‌پکسول | اثرات مستقیم آگونیستی بر گیرنده $D_3$ غیرارگوت | کاهش علایم پارکینسونیسم، نوسانات در پاسخ لوودوپا را تعدیل می‌کند. | بیماری پارکینسون: می‌تواند به عنوان درمان اولیه به کار گرفته شود. همچنین در پدیده روشن ـ خاموش نیز مؤثر است. | خوراکی، طول اثر: ۸ ساعت، سمیت: تهوع و استفراغ، هیپوتانسیون وضعیتی، دیسکینزی |
| • روپی‌نیرول: مشابه پرامی‌پکسول، غیرارگوت، آگونیست نسبتاً خالص گیرنده $D_2$ | | | | |
| • بروموکریپتین: مشتقات ارگوت، آگونیست‌های قدرتمند گیرنده $D_2$، دارای سمیت بیشتری نسبت به پرامی‌پکسول و روپی‌نیرول می‌باشد. | | | | |
| • آپومرفین: غیر ارگوت؛ روش زیرجلدی جهت درمان دیسکینزی ناشی از لوودوپا، مفید می‌باشد. بروز بالای تهوع و استفراغ. | | | | |
| **مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOI)** | | | | |
| • راساژیلین | مهار انتخابی‌تر MAO-B، در دوزهای بالاتر MAO-A را نیز مهار می‌کند | افزایش ذخایر دوپامین در نورون‌ها، احتمالاً دارای اثرات حفاظت‌کننده بر اعصاب می‌باشد | بیماری پارکینسون؛ درمان کمکی همراه لوودوپا که پاسخ‌های لوودوپا را تعدیل می‌کند. | خوراکی. سمیت و تداخلات: ممکن است طی تجویز همزمان با مپریدین ایجاد سندرم سروتونین نماید. چنین پدیده‌ای از لحاظ نظری حتی با داروهای مهارکننده اختصاصی بازجذب سروتونین و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای شدنی می‌باشد. |
| • سلژیلین: همچون راساژیلین، درمان کمکی همراه لوودوپا؛ احتمالاً در درمان پارکینسون القاء شده توسط MPTP، ضعیف‌تر از راساژیلین است. | | | | |
| **مهارکننده‌های COMT** | | | | |
| • انتاکاپون | مهار COMT در محیط، وارد CNS نمی‌شود. | کاهش متابولیسم لوودوپا و طولانی‌کردن اثرات آن | بیماری پارکینسون | خوراکی، سمیت: افزایش سمیت لوودوپا، تهوع، دیسکینزی، گیجی |
| • تول‌کاپون: همچون انتاکاپون ولی وارد CNS می‌شود. بعضی شواهد از سمیت کبدی و بالارفتن آنزیم‌های کبدی ناشی از آن حکایت دارند. | | | | |

خلاصه: داروهای مورد مصرف در اختلالات حرکتی (ادامه)

| زیرگروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **داروهای آنتی‌موسکارینی** | | | | |
| • بنزتروپین | آنتاگونیست گیرنده M در عقده‌های قاعده‌ای | کاهش ترمور و سفتی، اثرات کم بر برادی‌کینزی | بیماری پارکینسون | خوراکی. سمیت: اثرات تیپیک آنتی‌موسکارینی شامل: خواب‌آلودگی، میدریازیس، احتباس ادراری، خشکی دهان |
| • بیپریدین، ارفنادرین، پروسیکلیدین، تری‌هگزی‌فنیدیل: داروهای مشابه آنتی‌موسکارینی همراه با اثرات CNS | | | | |
| **داروی به کار گرفته شده در بیماری هانتیگتون** | | | | |
| • تترابنازین، رزرپین | تخلیه ناقلین آسینی، به ویژه دوپامین از انتهای اعصاب | کاهش وخامت کره | بیماری هانتینگتون، کاربردهای دیگر (فصل ۱۱ را ببینید) | خوراکی. سمیت: هیپوتانسیون، خواب‌آلودگی، افسردگی، اسهال، تترابنازین: تا حدی سمیت کمتری دارد. |
| • هالوپریدول، فلوفنازین و سایر نورولپتیک‌ها، اولانزاپین: بلوکرهای گیرنده دوپامین گاهی اوقات تا حدی مفید می‌باشند. | | | | |
| **داروهای به کار گرفته شده در سندرم تورت** | | | | |
| • پیموزید | مهار گیرنده‌های $D_2$ مرکزی | کاهش تعداد و شدت تیک‌های صوتی و حرکتی | سندرم تورت، سایر کاربردها (فصل ۲۹ را ببینید) | خوراکی. سمیت: پارکینسونیسم، سایر دیسکینزی‌ها، خواب‌آلودگی |
| • کلونیدین. در حدود ۵۰ درصد بیماران مفید است. رجوع به فصل ۱۱ جهت مطالعه فارماکولوژی پایه | | | | |
| • فنوتیازین‌ها، بنزودیازپین‌ها، کاربامازپین: تا حدی ارزشمند می‌باشند. | | | | |

فصل

# ۲۹ داروهای آنتی‌سایکوتیک (ضد جنون) و لیتیم

## مطالعه مورد

بیمار دانش‌آموزی دبیرستانی، ۱۷ ساله، مذکر است که با شک به اسکیزوفرنی، جهت ارزیابی‌های بیشتر به یک کلینیک روان‌پزشکی ارجاع داده شده است. پس از تشخیص، وی تحت درمان دوزهای افزایش یابنده هالوپریدول و به صورت درمان سرپایی، تحت درمان قرار گرفت. درمان باعث بهبود علایم مثبت بیمار گردید ولی سرانجام باعث بروز عوارض غیرقابل تحمل گردید. با وجود گران‌بودن ریس‌پریدون، جهت وی تجویز گردید که طی چند هفته با بهبود علایم بیمار همراه بود و در عین حال از سوی بیمار به خوبی تحمل گردید. چه علایم و نشانه‌هایی به نفع تشخیص اولیه و احتمالی اسکیزوفرنی می‌باشد؛ طی درمان اسکیزوفرنی، داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک چه مزیتی بر داروهای سنتی‌تری چون هالوپریدول دارند؟ بجز اسکیزوفرنی، چه اندیکاسیون‌های درمانی دیگری جهت داروهای آنتی‌سایکوتیک متصور می‌باشد؟

## ■ داروهای آنتی‌سایکوتیک

داروهای آنتی‌سایکوتیک قادر به کاهش علایم سایکوز در بسیاری از وضعیت‌ها، از جمله اسکیزوفرنی، اختلال دوقطبی، افسردگی سایکوتیک، سایکوزهای وابسته به سن، سایکوزهای ارگانیک و سایکوزهای ناشی از دارو، می‌باشند. این داروها همچنین باعث بهبود خلق و کاهش اضطراب و اختلالات خواب می‌شوند ولی درمان انتخابی جهت مواردی که این علایم عمده اختلالات در بیماران غیرسایکوتیک می‌باشند، محسوب نمی‌شوند. داروهای **نورولپتیک** (Neuroleptic)، زیرمجموعه‌ای از داروهای آنتی‌سایکوتیک هستند که با بروز بالای عوارض اکستراپیرامیدال (EPS) در دوزهای درمانی نمونه‌های انسانی و کاتالپسی در حیوانات آزمایشگاهی همراه می‌باشند. در حال حاضر، داروهای **آنتی‌سایکوتیک غیرتیپیک**[1]، از انواع پرمصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشند.

### تاریخچه

رزرپین[2] و کلروپرومازین[3]، نخستین داروهایی بودند که جهت کاهش علایم سایکوز در اسکیزوفرنی مؤثر تشخیص داده شدند. رزرپین تنها مدت کوتاهی با این عنوان مورد مصرف قرار گرفت و پس از آن علاقه‌ای در به کارگیری آن به عنوان یک داروی ضد سایکوز وجود نداشته است. کلروپرومازین، یک داروی نورولپتیک است که منجر به بروز کاتالپسی در جوندگان و EPS در انسان‌ها می‌شود. کشف این حقیقت که اثرات آنتی‌سایکوتیک در واقع ناشی از اثرات مهار گیرنده‌های دوپامینی (D یا DA) می‌باشد، منجر به کشف بسیاری دیگر از داروهای آنتی‌سایکوتیک، بین سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۷۰ گردید. کشف کلوزاپین در سال ۱۹۵۹ منجر به درک این واقعیت شد که داروهای آنتی‌سایکوتیک در دوزهای مؤثر بالینی لزوماً باعث بروز اثرات EPS در انسان‌ها نمی‌شوند. به علت چنین انفکاکی، کلوزاپین یک داروی

1- atypical antipsychotic
2- Reserpine
3- Chlorpromazine

آنتی‌سایکوتیک آتیپیک خوانده شد این دارو در دوزهای مساوی با سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک اثرات EPS کمتری در انسان و حیوانات آزمایشگاهی ایجاد می‌کند. در نتیجهٔ توجهات جهت دوری از داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیکال به سمت افزایش ساخت داروهای آتیپیکال با همان ویژگی‌ها و مزایا معطوف گردید. به کارگیری داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک و آتیپیک اثرات شگرفی بر کنترل بیماران از جمله زمان بستری کوتاهتر، برجای گذارده است. این داروها همچنین جهت مطالعه پاتوفیزیولوژی، اسکیزوفرنی و سایر سایکوزها نیز مفید می‌باشند. بایستی توجه کرد که بسیاری بر این اعتقاد هستند که اسکیزوفرنی و اختلال دوقطبی دو اختلال مجزا نمی‌باشند و در واقع دو سوی یک طیف از بیماری‌های مغزی با تظاهرات سایکوتیک می‌باشند.

## طبیعت سایکوز و اسکیزوفرنی

واژه "سایکوز" به انواع متعددی از اختلالات ذهنی، اطلاق می‌شود: وجود هذیان (عقاید اشتباه)، انواع مختلف توهم اغلب بینایی و شنوایی و گاه لمسی یا بویایی و اختلال واضح در تفکر در زمینه حس سالم. اسکیزوفرنی، نوع خاصی از سایکوز می‌باشد که عمدتاً با اختلال واضح تفکر و در عین وجود حواس سالم، تظاهر می‌یابد. سایکوز خاص اسکیزوفرنی نمی‌باشد و در همه بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و در همه دوران نیز وجود ندارد.

اسکیزوفرنی، یک اختلال تکاملی اعصاب می‌باشد که ناشی از تغییرات عملکردی و ساختاری مغز می‌باشد که حتی در بعضی از بیماران از زمان زندگی داخل رحمی وجود دارد و طی کودکی یا نوجوانی یا هر دو، توسعه می‌یابد. مطالعاتی که بر روی دوقلوها، فرزندخوانده‌ها و خانواده‌ها انجام شده است، مؤید آن است که اسکیزوفرنی یک اختلال ژنتیکی با تأثیر بالای وراثت می‌باشد. تنها یک ژن واحد مقصر نمی‌باشد. مطالعاتی که در حال حاضر بر روی بسیاری از ژن‌ها انجام می‌شود، مؤید آن است که بسیاری ژن‌ها با موتاسیون‌های کم شامل حذف و جایگزینی‌های بزرگ (تعداد کپی‌های متغیر) یا فراوان عامل ایجاد تظاهرات مختلف بالینی و روند بیماری می‌باشند.

## فرضیه سروتونین در اسکیزوفرنی

کشف مواد توهم‌زای ایندول همچون LSD (لیزرژیک اسید دی‌اتیل آمید) و مسکالین (mescaline) که هر دو آگونیست‌های سروتونین (5-HT) می‌باشند، منجر به جستجوی مواد توهم‌زای درون‌زاد در ادرار، خون و مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی شده است. این تلاش‌ها بی‌فایده بود ولی باعث کشف بسیاری از زیرگروه‌های گیرنده 5-HT از جمله کشف نقش محوری اثر تحریکی بر گیرنده $5\text{-HT}_{2A}$ و احتمالاً تحریک گیرنده $5\text{-HT}_{2C}$ به عنوان اساس اثرات توهم‌زای این مواد گردید.

آشکار شده است که بلوک گیرنده‌های $5\text{-HT}_{2A}$، عامل کلیدی در مکانیسم عمل گروه عمده داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک می‌باشد که کلوزاپین با عنوان سردسته داروئی این رده معرفی شده و به ترتیب مصرف و معرفی آنها در سراسر دنیا شامل ملپرون[1]، ریسپریدون[2]، زوتپین[3]، بلونانسئین اولانزاپین[4]، کوئیتیاپین[5]، زیپراسیدون[6] آرپیپرازول[7]، سرتیندول[8]، پالیپریدون[9]،ایلوپریدون[10]،آسناپین[11] ولوراسیدون[12] می‌باشد.این داروها، آگونیست‌های معکوس گیرنده $5\text{-HT}_{2A}$ می‌باشند؛ و به همین علت است که فعالیت سرشتی این گیرنده‌ها را مهار می‌کنند. این گیرنده‌ها از میان سایر نوروترانسمیترها، رهاسازی دوپامین، نوراپی‌نفرین، گلوتامات، GABA و استیل کولین در کورتکس، نواحی لیمبیک و استریاتوم را تنظیم می‌کنند. تحریک گیرنده‌های $5\text{-HT}_{2A}$ به دپلاریزاسیون نورون‌های گلوتامینرژیک و در عین حال ثبات بخشیدن به گیرنده‌های NMDA واقع در نواحی گیرنده‌های NMDA پس‌سیناپسی می‌انجامد. اخیراً مشخص شده است که مواد توهم‌زا قادر به تنظیم ثبات کمپلکس گیرنده‌های $5HT_{2A}$ و NMDA می‌باشند.

تحریک گیرنده $5\text{-HT}_{2C}$، امکان بیشتری جهت فهم فعالیت دوپامینرژیک کورتکس و نواحی لیمبیک، فراهم می‌آورد. تحریک گیرنده‌های $5\text{-HT}_{2C}$ منجر به مهار ترشح دوپامین در دستگاه لیمبیک می‌شود. بسیاری از داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیکال برای مثال کلوزاپین، آسناپین، اولانزاپین آگونیست‌های معکوس $5\text{-HT}_{2C}$ می‌باشند. در حال حاضر آگونیست‌های $5\text{-HT}_{2C}$ تحت مطالعه جهت به کارگیری به عنوان داروهای آنتی‌سایکوتیک، می‌باشند.

## فرضیه دوپامین در اسکیزوفرنی

فرضیه دوپامین در اسکیزوفرنی دومین فرضیه‌ای بود که براساس نوروترانسمیترها ارائه گردید ولی جهت توجیه جنبه‌های

1- Melperone
2- Risperidone
3- Zotepine
4- Blonansein olanzapine
5- Quetiapine
6- Ziprasdone
7- Aripiprazole
8- Sertindole
9- Paliperidone
10- Iloperidone
11- Asenapine
12- Lurasidone

مختلف اسکیزوفرنی به ویژه اختلالات شناختی، کافی به نظر نرسید. با این وجود این فرضیه تا به امروز جامع‌ترین فرضیه‌ای است که ابعاد عمده اسکیزوفرنی همچون علایم مثبت و منفی (کندشدن عاطفی، گوشه‌گیری و فقدان انگیزه) اختلالات شناختی و احتمالاً افسردگی را توجیه می‌نماید. فهم این فرضیه همچنین جهت فهم مکانیسم اثر اغلب و احتمالاً تمامی داروهای آنتی‌سایکوتیک، ضروری به نظر می‌رسد.

بسیاری از شواهد حکایت از آن دارند که فعالیت بیش از حد دوپامینرژیک نقش عمده را در ایجاد سایکوز دارا می‌باشد: (۱) بسیاری از داروهای آنتی‌سایکوتیک، به شدت گیرنده‌های پس‌سیناپسی $D_2$ در دستگاه اعصاب مرکزی به ویژه نواحی مزولیمبیک و سیستم استریاتال ـ فرونتال را مهار می‌کنند؛ از این جمله می‌توان به آگونیست‌های نسبی دوپامین همچون آری‌پیپرازول و بیفه‌پرونوکس[1] اشاره نمود. (۲) داروهایی که فعالیت دوپامینرژیک را می‌افزایند، همچون لوودوپا، آمفتامین، بروموکریپتین و آپومورفین که هر کدام باعث تشدید سایکوز اسکیزوفرنی یا ایجاد سایکوزهای de novo در بعضی از بیماران می‌شوند. (۳) مطالعات انجام شده بر مغز بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی پس از مرگ که درمان‌های آنتی‌سایکوتیک دریافت نمی‌کرده‌اند مؤید افزایش تراکم گیرنده‌های دوپامین بوده است. (۴) بعضی و البته نه تمامی مطالعات انجام شده پس از مرگ بیماران اسکیزوفرنی، حاکی از افزایش میزان دوپامین و تراکم گیرنده‌های $D_2$ در هسته آکومبنس، کودات و پوتامن بوده است. (۵) مطالعات تصویربرداری نشان داده است که افزایش آمفتامین باعث القای رهاسازی دوپامین در استریاتال و به دنبال آن افزایش حد پایه اشغال گیرنده‌های $D_2$ استریاتال توسط دوپامین خارج سلولی شده است و همچنین شواهد دیگری نیز مبتنی بر افزایش ساخت و رهاسازی دوپامین استریاتال وجود دارد.

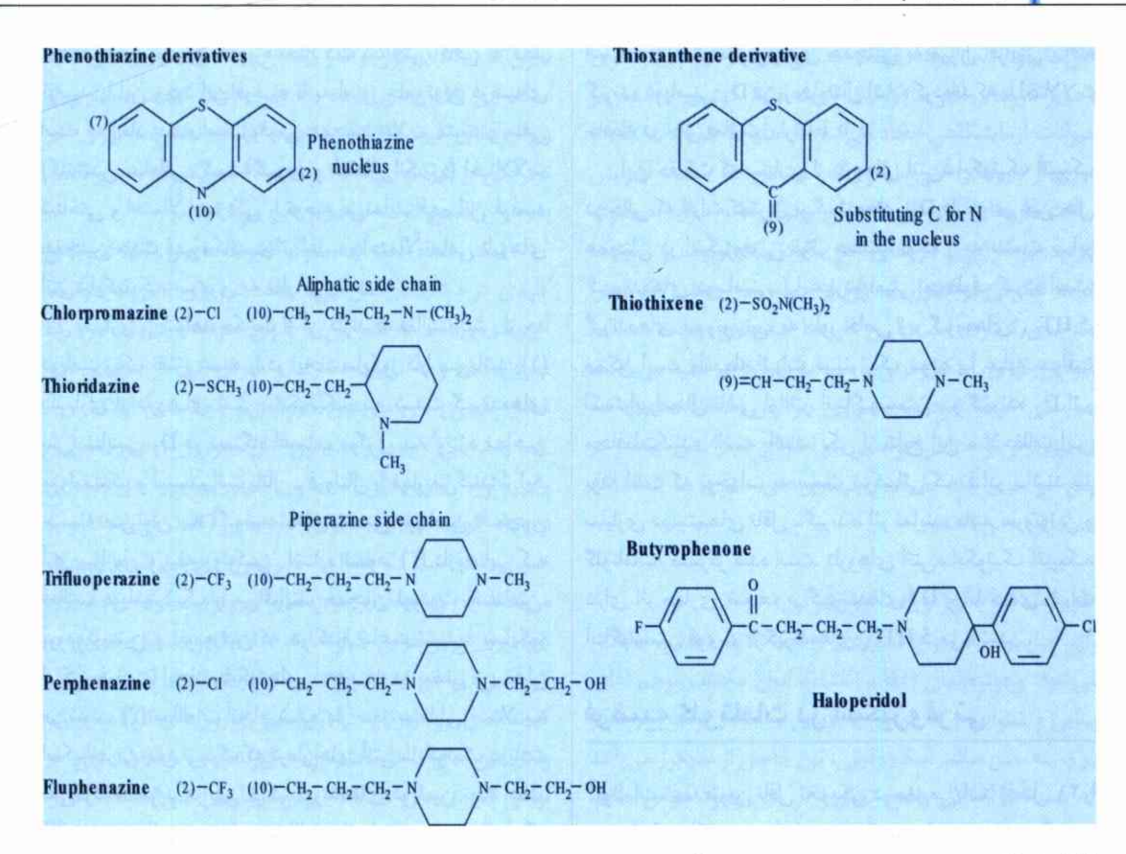
با این همه، فرضیه دوپامینی قادر به توجیه همه جنبه‌های اسکیزوفرنی نمی‌باشد. **کاهش** فعالیت دوپامینرژیک کورتکس و هیپوکامپ با اختلالات شناختی و علایم منفی اسکیزوفرنی مرتبط دانسته شده است. تصویربرداری‌های پس از مرگ یا در محیط آزمایشگاه از نواحی انتقالات دوپامینرژیک کورتیکال، لیمبیک، نیگرال و استریاتال در افراد مبتلا به اسکیزوفرنی، کاهش فعالیت دوپامینرژیک در این نواحی را نشان داده است. کاهش عصب‌دهی دوپامینرژیک در کورتکس مدیال تمپورال، کورتکس پره‌فرونتال دورسولترال و هیپوکامپ و همچنین کاهش DOPAC دیگر متابولیت دوپامین در ناحیه سینگولیت قدامی از مواردی می‌باشند در مطالعات پس از مرگ به آنها اشاره شده است. مطالعات تصویربرداری همچنین به میزان افزایش یافته گیرنده دوپامینی $D_1$ در پره‌فرونتال اشاره کرده‌اند که با اختلالات حافظه در حال فعالیت[2]، ارتباط دارد.

این حقیقت که بسیاری از داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک در حالی که اثرات کمتری بر گیرنده‌های $D_2$ دارند، در عین حال همچنان در اسکیزوفرنی مؤثر هستند، توجه را به سمت سایر گیرنده‌های دوپامینی یا غیردوپامینی معطوف کرده است. گیرنده‌های سروتونینی، به طور خاص زیر گروه‌های $5\text{-}HT_{2A}$، ممکن است واسطه اثرات سینرژیک بوده یا علیه عواقب اکستراپیرامیدال ناشی از اثر آنتاگونیستی بر گیرنده $D_2$ اثر محافظت‌کننده داشته باشند. یکی از نتایج این ملاحظات این بوده است که توجهات به سمت ترکیباتی که قادر باشند بر بسیاری سیستم‌های ناقل ـ گیرنده، اثر نمایند، مانند سروتونین و گلوتامات، متمرکز شده است. داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک، دارای اثر مهاری ضعیف بر گیرنده‌های $D_2$ و تا حدی اثرات آنتاگونیستی قوی‌تر بر گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2A}$ می‌باشند.

## فرضیه گلوتامات در اسکیزوفرنی

گلوتامات، عمده‌ترین ناقل تحریکی در مغز می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید). فن‌سیکلیدین و کتامین مهارکننده‌های غیررقابتی گیرنده NMDA می‌باشند که باعث تشدید اختلالات شناختی و سایکوز در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی می‌شوند. فن‌سیکلیدین (PCP) و داروهای مشابه، MK-801، به صورت حاد و مزمن سبب افزایش فعالیت لوکوموتور، مجموعه‌ای از اختلالات شناختی در جوندگان و پریمات‌ها، می‌شود. این اثرات به طور گسترده‌ای به منظور ساخت آنتی‌سایکوتیک‌ها و تقویت کننده‌های شناختی جدیدتر مورد استفاده قرار گرفت. آنتاگونیست‌های انتخابی $5\text{-}HT_{2A}$ همچون داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیکال نسبت به PCP و MK-801 از خاصیت آنتاگونیست زیادی در بلوک گیرنده $D_2$ برخوردار است. این نکته، مرحله آغاز فرضیه کاهش فعالیت گیرنده‌های NMDA واقع بر اینترنورون‌های GABA ارژیک می‌باشد که منجر به کاهش تأثیرات مهاری بر عملکرد نورون‌ها و به دنبال آن ایجاد اسکیزوفرنی می‌شود. کاهش فعالیت GABA باعث مهار گسیختگی فعالیت‌های گلوتامینرژیک بعدی و منجر به تحریک بیش از حد نورون‌های کورتیکال از خلال گیرنده‌های غیر NMDA می‌شود. بعضی شواهد پیشنهاد می‌کنند که LY2140023، دارویی که به عنوان آگونیست گیرنده 2/3

1- Bifeprunox
2- working memory




**شکل ۱-۲۹.** فرمولاسیون ساختاری بعضی از داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی‌تر، فنوتیازین‌ها، تیوگزانتین‌ها و بوتیروفنون‌ها. تنها نماینده هر نوع نشان داده شده است.

متابوتروپیک گلوتامیکی (mGluR2/3)، احتمالاً در درمان اسکیزوفرنی مؤثر می‌باشند.

گیرنده NMDA، یک کانال یونی است که جهت فعال‌شدن کامل نیازمند گلیسین می‌باشد. پیشنهاد شده است که در بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی، مکان گلیسین در گیرنده NMDA، به تمامی اشباع نشده است. کارآزمایی‌های بسیاری با هدف ایجاد فعالیت گلوتامینرژیک به دنبال تجویز دوزهای بالای گلیسین صورت پذیرفته است ولی نتایج قانع کننده به نظر نمی‌رسد. در حال حاضر مهارکننده‌های ناقل گلیسین به عنوان داروهای آنتی‌سایکوتیک احتمالی در حال بررسی می‌باشند.

آمپاکین‌ها[1]، داروهایی هستند که جریان‌ها با واسطه گیرنده‌های گلوتاماتی از نوع AMPA را تقویت می‌نمایند. در ارزیابی‌های رفتاری، آمپاکین‌ها در تصحیح رفتار بسیاری از مدل‌های حیوانی اسکیزوفرنی و افسردگی مؤثر بوده‌اند. این عوامل نورون‌ها را علیه نوروتوکسیک‌ها حفاظت می‌کنند که این امر تا حدودی توسط متابولیزه کردن فاکتورهای رشد از جمله فاکتور نوروتروپیک مشتق مغزی (BDNF و فصل ۳۰ را ببینید) مسیر می‌شود.

# فارماکولوژی پایه داروهای آنتی‌سایکوتیک

## انواع شیمیایی

تعدادی از ساختارهای شیمیایی خواص آنتی‌سایکوتیک دارند. این داروها به چندین گروه قابل تقسیم‌بندی می‌باشند که در شکل‌های ۱-۲۹ و ۲-۲۹ مشخص شده است.

1- Ampakines

Molindone

Pimozide

Loxapine

Clozapine

Risperidone

Quetiapine

Olanzapine

Ziprasidone

Aripiprazole

**شکل ۲-۲۹.** فرمولاسیون ساختاری بعضی از داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر.

**A. مشتقات فنوتیازین[1]**

سه زیر خانواده عمده فنوتیازین‌ها، که براساس نوع زنجیره جانبی مولکول تقسیم‌بندی شده‌اند، از پرکاربردترین داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشند. مشتقات آلیفاتیک[2] (مانند کلروپرومازین[3]) و مشتقات پیپریدین[4] (مانند تیوریدازین[5]) از قدرت اثر کمتری برخوردار هستند. این داروها باعث ایجاد آرام‌بخشی بیشتر و افزایش وزن می‌شوند. مشتقات پیپرازین[6]، قدرتمندتر می‌باشند (در دوزهای کمتری مؤثر می‌باشند) ولی لزوماً مفیدتر نمی‌باشند. مشتقات پیپرازین، همچنین دارای اثرات فارماکولوژیک انتخابی‌تری می‌باشند (جدول ۱-۲۹).

اخیراً مؤسسه ملی بهداشت روانی (NIMH[7])، در مورد تأثیرگذاری بالینی آنتی‌سایکوتیک‌ها و تداخل تأثیر آن (CATIE[8]) مطالعه بزرگی را در ایالات متحده انجام داده‌اند که بیان می‌کند، پرفنازین به اندازه داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک (البته به استثنای الانزاپین) مؤثر بوده است. این مطالعه نتیجه‌گیری می‌کند که داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک با در نظر داشتن هزینه کمتر، درمان انتخابی جهت اسکیزوفرنی می‌باشند. چندین عیب در طراحی، مدیریت و آنالیز این مطالعه وجود دارد که موجب شده تا اثرات متوسطی در شرایط بالینی داشته باشد. به ویژه از نظر توجه به مسائلی نظیر دوزاژ اولانزاپین، در برداشتن بیماران مقاوم به درمان، تشویق بیماران به تغییر داروهای مورد مطالعه در طراحی، خطر بروز دیسکینزی تارداتیو که به دنبال مصرف طولانی حتی دوزهای کم آنتی‌سایکوتیک‌های تیپیکال و لزوم بزرگ بودن حجم نمونه در مطالعه مشابه دچار نقص‌هایی می‌باشد.

**B. مشتقات تیوگزانتین[9]**

این گروه از داروها، ابتدا با معرفی تیوتیگزن شناخته شدند.

**C. مشتقات بوتیروفنون[10]**

اعضای این گروه از لحاظ ساختاری با دو گروه پیشین متفاوت می‌باشند و هالوپریدول[11] از پر مصرف‌ترین داروهای این گروه می‌باشد. هالوپریدول، یک بوتیروفنون است که با وجود میزان بالای عوارض EPS که ناشی از داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک می‌باشد، همچنان به‌طور گسترده موردمصرف قرار می‌گیرد. دی‌فنیل‌بوتیل پیریدین‌ها، ترکیبات بسیار نزدیکی به این گروه می‌باشند. این‌عوامل دارای قدرت و عوارض جانبی بیشتر و اثرات اتونومیک کمتری نسبت به فنوتیازین می‌باشند (جدول ۱-۲۹).

**D. ساختارهای گوناگون**

پیموزید[12] و مولیندون[13]، داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک می‌باشند. هیچ تفاوت معناداری میان تأثیر این داروهای جدیدتر تیپیک و انواع قدیمی‌تر داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک، وجود ندارد.

**E. داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک**

کلوزاپین[14]، آسناپین[15]، الانزاپین[16]، کوتیاپین[17]، پالیپریدون[18]، ریس‌پریدون[19]، سرتیندول[20]، زیپراسیدون[21]، زوتپین[22] و آری‌پیپرازول[23]، داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک می‌باشند (برخی از آنها در شکل ۲-۲۹ نشان داده شده است). کلوزاپین، نمونه اصلی می‌باشد. پالی‌پریدون، ۹- هیدروکسی ریس‌پریدون، متابولیت فعال ریس‌پریدون می‌باشد. ریس‌پریدون در اغلب بیماران به جز ۱۰ درصد که متابولیزه‌کننده‌های ضعیف می‌باشند، به سرعت به ۹- هیدروکسی ریس‌پریدون تبدیل می‌شود. سرتیندول در بعضی از کشورهای اروپایی اما نه در آمریکا، تأیید شده است.

این داروها فارماکولوژی پیچیده‌ای دارند ولی بیش از آنکه با عملکرد گیرنده $D_2$ تداخل نمایند، اثراتشان را از طریق تغییرات گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$، اعمال می‌نمایند. در اغلب موارد آنها به عنوان آگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_{1A}$ که اثرات سینرژیستی با گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$ هم دارند عمل می‌کنند. بسیاری از آنها به عنوان آگونیست گیرنده‌های $5\text{-}HT_6$ و یا $5\text{-}HT_7$ هم عمل می‌کنند. این امر از طریق مکانیسم آگونیستی نسبی، محقق می‌شود.

سولپیراید و ترکیبات آن، گروه دیگری از عوامل آتیپیک می‌باشند. این داروها دارای اثر یکسانی بر سطح گیرنده‌های $D_2$ و $D_3$ بوده و درعین‌حال آنتاگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_7$ نیز می‌باشند. این داروها فاقد اثرات EPS می‌باشند، هر چند می‌توانند منجر به افزایش قابل توجه پرولاکتین شوند و همچون کلوزاپین

1- Phenothiazine
2- Aliphatic
3- Chlorpromazine
4- Piperidine
5- Thioridazine
6- Piperazine
7- institue of mental health
8- clinical antipshychotic trials of intervention effectiveness
9- Thioxanthene
10- Butyrophenone
11- Haloperidol
12- Pimozide
13- Molindone
14- Clozapine
15- Asenapine
16- Olanzapine
17- Quetiapine
18- Paliperidone
19- Risperidone
20- Sertindole
21- Ziprasidone
22- Zotepine
23- Aripiprazole

جدول ۱-۲۹ داروهای آنتی‌سایکوتیک ارتباط میان ساختار شیمیایی و قدرت و عوارض آنها

| گروه دارویی | دارو | $D_2/5HT_{2A}$ نسبت[1] | قدرت بالینی اکستراپیرامیدال | عوارض آرام‌بخشی | اثر فشارخون | اثرات کاهنده |
|---|---|---|---|---|---|---|
| فنوتیازین‌ها | | | | | | |
| آلیفاتیک | کلرپرومازین | بالا | پایین | متوسط | بالا | بالا |
| پیپرازین | فلوفنازین | بالا | بالا | بالا | کم | بسیار کم |
| تیوگزانتین | تیوتیکسین | بسیار بالا | بالا | متوسط | متوسط | متوسط |
| بوتیروفنون | هالوپریدول | متوسط | بالا | بسیار بالا | کم | بسیار کم |
| دی‌بنزودیازپین | کلوزاپین | بسیار کم | متوسط | بسیار کم | کم | متوسط |
| بنزی‌سوکسازول | ریس‌پریدون | بسیار کم | بالا | کم[2] | کم | کم |
| تینوبنزودیازپین | الانزاپین | کم | بالا | بسیار کم | متوسط | کم |
| دی‌بنزوتیازپین | کویتیاپین | کم | کم | بسیار کم | متوسط | کم تا متوسط |
| دی‌هیدروایندولون | زیپراسیدون | کم | متوسط | بسیار کم | کم | بسیار کم |
| دی‌هیدروکربوستیریل | آری‌پیپرازول | متوسط | بالا | بسیار کم | بسیار کم | کم |

۱. نسبت تمایل به گیرنده‌های $D_2$ به تمایل به گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2A}$

۲. در دوز کمتر از ۸mg/d

و کوتیاپین فاقد دیسکینزی تاردیو نمی‌باشند. این داروها در ایالات متحده آمریکا به تأیید نرسیده‌اند.

**کاری‌پرازین**[1] رده دیگری از داروهای آتیپیک ضد سایکوز را نشان می‌دهد. علاوه بر اثرات آنتاگونیستی بر $D_2/5\text{-}HT_2$ کاری‌پرازین به عنوان آگونیست نسبی گیرنده $D_3$ نیز عمل می‌کند. کاری‌پرازین اثر انتخابی بر گیرنده $D_3$ دارد که احتمالاً همراه با تأثیرپذیری بیشتر بر علائم منفی بیماری اسکیزوفرنی است. این دارو در حال بررسی برای تأیید در سال ۲۰۱۴ است.

## آنتی‌سایکوتیک‌های گلوتامینرژیک

هیچ داروی گلوتامینرژیک خاصی در حال حاضر در درمان اسکیزوفرنی به تأیید نرسیده است. به هر حال چند دارو در حال طی کردن کارآزمایی‌های بالینی هستند. از میان این داروها **بیتو پرتین**[2] یک مهارکننده گیرنده ترانسپورتر گلیسین نوع ۱ (GlyT1) است. گلیسین، آگونیست مشترک مورد نیاز برای گیرنده NMDA است. مطالعات فاز ۲ نشان می‌دهد که بیتو پرتین به صورت همزمان با آنتی‌سایکوتیک‌های استاندارد استفاده می‌شود. و علائم منفی اسکیزوفرنی را بهبود می‌بخشد. **سارکوسرین**[3] (N- متیل گلیسین) مهارکننده دیگر GlyT1 است که در ترکیب با آنتی‌سایکوتیک‌های استاندارد در بهبود علائم مثبت و منفی اسکیزوفرنی مؤثر واقع شده است.

دسته دیگری که از آنتی‌سایکوتیک‌های در حال بررسی شامل آگونیست‌های گیرنده متابوتروپیک گلوتاماتی است. هشت گیرنده گلوتاماتی متابوتروپیک به سه گروه تقسیم می‌شوند. گروه ۱ (mGluR1,5)، گروه ۲ (mGluR2,3) و گروه ۳ (mGluR4,6) است. mGluR2,3 ترشح گلوتامات پیش‌سیناپسی را مهار می‌کند. چندین عامل mGluR2,3 در درمان اسکیزوفرنی در حال بررسی هستند. یکی از آنها، پوماگلوتاد متیونیل، اثرات ضد سایکوتیک داشته که در فاز ۲ کارآزمایی قرار دارد. اثربخشی آن در کنترل علائم مثبت و منفی سایکوز به تأیید نرسیده است. سایر آگونیست‌های متابوتروپیک گیرنده گلوتامات جهت درمان علائم منفی و شناختی سایکوز در حال بررسی هستند.

## فارماکوکینتیک

### A. جذب و انتشار

اغلب داروهای آنتی‌سایکوتیک، به سهولت ولی به صورت ناکامل جذب می‌شوند. علاوه بر آن، بسیاری از این داروها، طی فاز اول متابولیسم از بین می‌روند. به همین دلیل تجویز خوراکی کلروپرمازین و تیوریدازین دارای فراهمی زیستی ۲۵ تا ۳۵ درصد می‌باشد، حال آن که این میزان در مورد هالوپریدول که

1- cariprazine
2- Bito pertin
3- Sarcoserin

متابولیسم فاز اول آن کمتر است، حدود ۶۵٪ می‌باشد.

اغلب داروهای آنتی‌سایکوتیک، از قابلیت حلالیت در چربی و اتصال پروتئینی بالایی (۹۹-۹۲٪) برخوردار می‌باشند و حجم توزیع آنها بالا می‌باشد، (اغلب بیش از ۷ لیتر بر کیلوگرم). زمان فعالیت بالینی این داروها از آنچه نیمه عمر آنها نشان می‌دهد، طولانی‌تر می‌باشد. این امر موجب اشغال طولانی مدت گیرنده‌های $D_2$ در مغز توسط داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌شود.

ترشح متابولیت‌های کلروپرومازین در ادرار ممکن است تا هفته‌ها پس از تجویز آخرین دوز دارو (حین درمان‌های طولانی مدت) ادامه یابد. فرمولاسیون‌های تزریقی و طولانی‌اثر همچنان ممکن است باعث مهار بعضی گیرنده‌های $D_2$ حتی ۳ تا ۶ ماه بعد از آخرین تزریق شوند. زمان عود علایم سایکوز پس از قطع داروی آنتی‌سایکوتیک، بسیار متغیر می‌باشد. میانگین این زمان عود، جهت بیمار پایدار مبتلا به اسکیزوفرنی که درمان را قطع کرده است، ۶ ماه می‌باشد. کلوزاپین در این موارد استثناست چرا که قطع آن با عود سریع و شدید همراه می‌باشد. بنابراین کلوزاپین هیچگاه نباید به طور ناگهانی قطع شود مگر به علت عوارض شدید همچون میوکاردیت و آگرانولوسیتوزیس که به درستی از اورژانس‌های پزشکی می‌باشند.

### B. متابولیسم

اغلب داروهای آنتی‌سایکوتیک، تقریباً به تمامی طی فرآیندهای اکسیداسیون و دمتیلاسیون متابولیزه می‌شوند. این فرایندها توسط آنزیم‌های میکروزومال سیتوکروم P450، کاتالیز می‌شوند. در این میان CYP2D6، CYP1A2 و CYP3A4 ایزوفرم‌های عمده می‌باشند (رجوع به فصل ۴). تداخلات دارویی حین تجویز ترکیبی از داروهای آنتی‌سایکوتیک با سایر داروهای سایکوتروپیک یا داروهایی همچون کتوکونازول که مهارکننده آنزیم‌های مختلف سیتوکروم P450 می‌باشد، باید در نظر گرفته شود. در دوزهای معمولی بالینی، داروهای آنتی‌سایکوتیک، معمولاً با متابولیسم سایر داروها تداخلی ندارند.

## فارماکودینامیک

نخستین داروهای آنتی‌سایکوتیک فنوتیازینی که کلروپرومازین نمونه اصلی آنها به شمار می‌رود، دارای اثرات بسیاری در دستگاه اعصاب مرکزی، اتونوم و اندوکرین می‌باشند. اگرچه تأثیر این داروها، عمدتاً از طریق بلوک گیرنده $D_2$ می‌باشد، ولی عوارض جانبی آنها به اثرات مهاری آنها بر طیف گوناگونی از گیرنده‌ها از جمله گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ موسکارینی، هیستامینی $H_1$ و گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ نسبت داده می‌شود.

### A. سیستم‌های دوپامینرژیک

۵ مسیر و سیستم عمده دوپامینرژیک جهت فهم اسکیزوفرنی و مکانیسم و اثر داروهای آنتی‌سایکوتیک، از اهمیت بسزایی برخوردار می‌باشند. اولین مسیر ـ که ارتباط زیادی با رفتار دارد ـ مسیر **مزولیمبیک ـ مزوکورتیکال**[1]، می‌باشد که از اجسام سلولی موجود در تگمنتوم شکمی در آکسون‌های جداگانه به دستگاه لیمبیک و نئوکورتکس منتهی می‌شود. دومین سیستم، مسیر **نیگرواستریاتال**[2]، حاوی نورون‌هایی می‌باشد که از ماده سیاه به کودات و پوتامن کشیده می‌شوند. این مسیر در ایجاد هماهنگی حرکات ارادی دخیل می‌باشد. بلوک گیرنده‌های $D_2$ در مسیر نیگرواستریاتال، مسؤول بروز عوارض EPS می‌باشد. مسیر سوم ـ از سیستم **توبروانفندیبولار**[3] ـ در هسته آرکوئیت و نورون‌های اطراف بطنی ایجاد می‌شود و موجب رهاسازی دوپامین در جریان پورتال هیپوفیز می‌گردد. رهاسازی دوپامین توسط این نورون‌ها به گونه‌ای فیزیولوژیک، ترشح پرولاکتین از هیپوفیز قدامی را مهار می‌کند. چهارمین سیستم دوپامینرژیک ـ مسیر **مدولاری ـ پری‌ونتریکولار**[4] ـ حاوی نورون‌های موجود در هسته حرکتی عصب واگ می‌باشد که انشعابات چندان مشخصی ندارند. این سیستم در رفتار خوردن دخیل می‌باشد. مسیر پنجم ـ مسیر **اینسرتوهایپوتالامیک**[5] ـ مسیرهایی را از بخش مدیال اینسرتا به سمت هیپوتالاموس و آمیگدال، تشکیل می‌دهند. به نظر می‌رسد این مسیر در تنظیم پیشبینی فاز انگیزشی جفت‌یابی در موش‌های رات نقش داشته باشد.

پس از تعیین دوپامین به عنوان یک نوروترانسمیتر در سال ۱۹۵۹، نشان داده شد که تأثیر نوروترانسمیتری دوپامین بر فعالیت الکتریکی سیناپس‌های مرکزی و تولید پیامبر ثانویه cAMP توسط آدنیل سیکلاز، به وسیله داروهای آنتی‌سایکوتیک مانند کلروپرومازین، هالوپریدول و تیگزن مهار می‌شود. برمبنای این شواهد بود که در اوایل دهه ۱۹۶۰، این داروها به عنوان **آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی** در نظر گرفته شدند و فاکتور کلیدی در تکامل فرضیه دوپامینی اسکیزوفرنی که قبلاً در قسمت‌های قبلی فصل توضیح داده شد، می‌باشند. امروزه به نظر می‌رسد، تأثیر آنتی‌سایکوتیک این داروها (حداقل تا حدی) ناشی

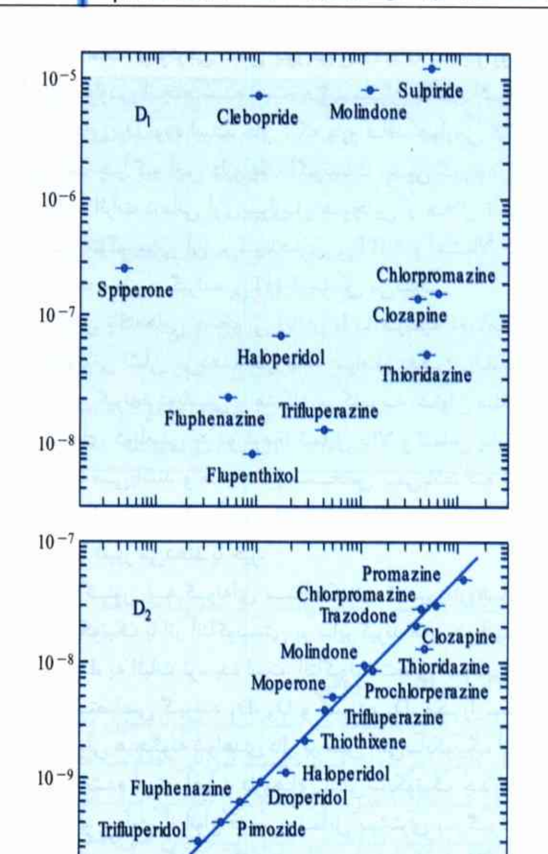
1- Mesolimbic-mesocortical
2- Nigrosteriatal
3- Tuberoinfundibular
4- Medullary-periventricular
5- Incertohypothalamic

از توانایی این داروها در بلوک اثرات دوپامین جهت مهار فعالیت آدنیلیل سیکلاز در سیستم‌های مزولیمبیک و مزوکورتیکال باشد.

**B. گیرنده‌های دوپامینی و اثرات آنها**

تاکنون، پنج گیرنده دوپامینی معرفی شده‌اند که در دو خانواده متفاوت گیرنده‌های شبه $D_1$ و شبه $D_2$ قابل طبقه‌بندی می‌باشند. گیرنده $D_1$ توسط ژنی موجود بر کروموزوم ۵ کد شده و با فرآیند فعال‌شدن آدنیل سیکلاز جفت شده با پروتئین $G_s$ باعث افزایش cAMP می‌شود. این نوع گیرنده، عمدتاً در پوتامن، هسته اکومبنس و پیاز بویایی و کورتکس واقع شده‌اند. گیرنده $D_5$ عضو دیگر این خانواده، توسط ژنی موجود بر کروموزوم 4 کد شده و از طریق افزایش cAMP عمل می‌نماید. این گیرنده در نواحی هیپوکامپ و هیپوتالاموس یافت می‌شود. قدرت درمانی داروهای آنتی‌سایکوتیک به میزان تمایل اتصالی آن‌ها به گیرنده $D_1$ ارتباطی ندارد (شکل ۳-۲۹، بالا) و هیچ آنتاگونیست انتخابی گیرنده $D_1$ نیز اثرات آنتی‌سایکوتیک در بیماران اسکیزوفرنی نشان نداده است. گیرنده $D_2$ توسط ژنی موجود بر کروموزوم ۱۱ کد شده و از طریق کاهش cAMP (توسط مهار آدنیل سیکلاز جفت شده با $G_i$) عمل نموده و با گشودن کانال‌های پتاسیمی باعث مهار کانال‌های کلسیمی می‌شود. این گیرنده‌ها به صورت پیش و پس سیناپسی بر نورون‌های موجود در کودئیت ـ پوتامن، هسته اکومبنس و توبرکل الفاکتوری یافت می‌شوند. دومین عضو این خانواده، گیرنده $D_3$ می‌باشد که توسط ژنی موجود بر کروموزوم ۱۱ کد شده و به نظر می‌رسد میزان cAMP را نیز کاهش دهد. این گیرنده در کورتکس فرونتال، مدولا و مغز میانی یافت شده است. گیرنده‌های $D_4$ نیز میزان cAMP را کاهش داده و در کورتکس متمرکز می‌شوند.

داروهای تیپیک بلوک‌کننده گیرنده‌های $D_2$ بر اساس ساختار فضایی گیرنده‌ها بصورت انتخابی این گیرنده‌ها را در اغلب نواحی مهار می‌کنند و میزان اتصال آنها به گیرنده‌ها با اثرات آنتی‌سایکوتیک و عوارض اکستراپیرامیدال ارتباط دارد (شکل ۳-۲۹، پایین). مطالعات تصویربرداری In vivo که به بررسی اشغال گیرنده‌های $D_2$، پرداخته‌اند، اذعان می‌کنند که جهت اثربخشی داروهای آنتی‌سایکوتیک، داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک، باید با دوز کافی تجویز گردند، به طوری که ۶۰ درصد گیرنده‌های $D_2$ استریاتال اشغال گردد. چنین میزانی در مورد داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک همچون کلوزاپین و الانزاپین که در درصدهای اشغال پایین‌تر ۵۰-۳۰٪ نیز مؤثر می‌باشند، صدق نمی‌کند که به احتمال زیاد ناشی از اشغال همزمان




**شکل ۳-۲۹.** ارتباط میان قدرت درمانی داروهای آنتی‌سایکوتیک و تمایل آنها جهت اتصال به گیرنده‌های $D_1$ (بالا) یا $D_2$ (پایین). محور افقی نمایانگر قدرت دارو می‌باشد که هر چه به سمت راست می‌رود، کاهش می‌یابد. تمایل جهت اتصال به گیرنده $D_1$ به وسیله قدرت دارو در جابجاکردن لیگاند اختصاصی $D_1$، SCH23390، قابل سنجش می‌باشد. میزان تمایل به گیرنده $D_2$، به طور مشابه با قدرت دارو در جابجاکردن هالوپریدول که یک لیگاند اختصاصی $D_2$ می‌باشد، اندازه‌گیری می‌شود. هر قدر به سمت بالا می‌رویم، از میزان تمایل اتصالی کاسته می‌شود.

گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2A}$ توسط این داروها می‌باشد. هرگاه میزان اشغال گیرنده‌های $D_2$ استریاتال به میزان ۸۰ درصد یا بیشتر برسد، داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک منجر به بروز عوارض EPS می‌شوند.

مطالعات توموگرافی تابش پوزیترون (PET) که بر روی آری‌پیپرازیل انجام شده است، مؤید میزان بالای اشغال گیرنده‌های $D_2$ بوده است، حال آنکه دارو فاقد عوارض EPS می‌باشد چرا که این دارو یک آگونیست نسبی گیرنده $D_2$ می‌باشد. اثرات درمانی آری‌پیپرازیل همچنین از خلال تأثیر درمانی آنتاگونیستی آن بر گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2A}$ و احتمالاً اثر آگونیست نسبی بر گیرنده $5\text{-}HT_{1A}$، حاصل می‌شود.

چنین یافته‌هایی همخوانی زیادی را با فرضیه دوپامینی اسکیزوفرنی نشان می‌دهد، هر چند عوامل دیگری تفسیر یافته‌های گیرنده دوپامینی را مشکل می‌کند. به عنوان مثال، گیرنده‌های دوپامینی به دو فرم با تمایل بالا و تمایل پایین موجود می‌باشند و همچنان مشخص نمی‌باشد که آیا اسکیزوفرنی یا داروهای آنتی‌سایکوتیک خواص این دو نوع گیرنده را تغییر می‌دهند یا خیر.

تاکنون به گونه‌ای متقاعدکننده، تأثیر داروهای آنتی‌سایکوتیک با اثر آنتاگونیستی بر سایر گیرنده‌های دوپامینی به جز $D_2$، به اثبات نرسیده است. آنتاگونیست‌های انتخابی و نسبتاً اختصاصی گیرنده $D_1$، $D_3$ و گیرنده $D_4$، مکرراً تست شده‌اند ولی هیچگونه شواهدی دال بر عمل آنتی‌سایکوتیک آنها مشاهده نشده است. اغلب داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر آتیپیک و بسیاری از انواع قدیمی، تمایل بیشتری به گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$ نسبت به گیرنده $D_2$ نشان می‌دهند (جدول ۱-۲۹)، که مؤید نقش مهم سیستم 5-HT سروتونینی در اتیولوژی اسکیزوفرنی می‌باشد.

## C. تفاوت‌های موجود میان داروهای آنتی‌سایکوتیک

اگر چه تمامی داروهای مؤثر در اسکیزوفرنی، گیرنده‌های $D_2$ را بلوک می‌کنند، ولی میزان این بلوک در رابطه با سایر اثرات این داروها بر گیرنده‌ها، به میزان زیادی با هم متفاوت می‌باشد. بسیاری از مطالعات انجام شده با لیگاندهای متصل شونده به گیرنده‌ها در جهت یافتن بهترین گیرنده‌ای که باعث ایجاد اثرات آنتی‌سایکوتیک این داروها شود، متمرکز شده است. مقایسه خلاصه‌ای از تمایل نسبی چندین داروی کلیدی به گیرنده‌ها مؤید دشواری حصول به یک نتیجه قطعی می‌باشد:

کلروپرومازین: $\alpha_1 = 5HT_{2A} > D_2 > D_1$

هالوپریدول: $D_2 > \alpha_1 > D_4 > 5HT_{2A} > D_1 > H_1$

کلوزاپین: $D_4 = \alpha_1 > 5\text{-}HT_{2A} > D_2 = D_1$

الانزاپین: $5\text{-}HT_{2A} > H_1 > D_4 > D_2 > \alpha_1 > D_1$

آری‌پیپرازول: $D_2 = 5\text{-}HT_{2A} > D_4 > \alpha_1 = H_1 >> D_1$

کوتیاپین: $H_1 > \alpha_1 > M_{1,3} > D_2 > 5HT_{2A}$

بنابراین اغلب داروهای غیرمرسوم و برخی از داروهای مرسوم آنتی‌سایکوتیک آتیپیک در عین حال که گیرنده‌های $D_2$ را نیز مهار می‌کنند، حداقل مهارکننده‌های قدرتمند گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ می‌باشند. جدیدترین دارو، آری‌پیپرازول، به نظر می‌رسد آگونیست نسبی گیرنده $D_2$ باشد. همچنین درجات متغیری از اثرات آنتاگونیستی گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha_2$ با ریس‌پریدون، کلوزاپین، الانزاپین، کوتیاپین و آری‌پیپرازول، دیده می‌شود.

تحقیقات اخیر در مسیر کشف ترکیبات آنتی‌سایکوتیک آتیپیک که به طور انتخابی‌تری بر سیستم مزولیمبیک اثرگذار می‌باشند، (جهت کاهش اثرات بر سیستم اکستراپیرامیدال) و بر گیرنده‌های نوروترانسمیترهای مرکزی - همچون گیرنده‌های استیل کولین و اسید آمینه‌های تحریکی ـ که اخیراً به عنوان اهداف عمل داروهای آنتی‌سایکوتیک معرفی شده‌اند، هدایت شده است.

برخلاف دشواری پژوهش جهت یافتن گیرنده‌هایی که مسؤول اثرات آنتی‌سایکوتیک این داروها می‌باشند، تفاوت اثر انواع مختلف آنتی‌سایکوتیک‌ها بر گیرنده‌ها، بسیاری از عوارض جانبی آنها را توجیه می‌نماید (جداول ۱-۲۹ و ۲-۲۹). به ویژه به نظر می‌رسد عوارض اکستراپیرامیدال ناشی از تحریک شدید گیرنده‌های $D_2$ باشد.

## D. اثرات روانی

اغلب داروهای آنتی‌سایکوتیک باعث ایجاد اثرات ناخوشایند روانی در افراد می‌شوند، بروز EPS خفیف تا شدید شامل: آکاتیزی، خواب‌آلودگی، بی‌قراری و اثرات اتونوم از آنچه با مصرف داروهای آرام‌بخش ـ خواب‌آور مرسوم حاصل می‌شود. با این حال، از دوز پایین این داروها (مخصوصاً کوتیاپین) برای تسریع شروع و پایداری خواب استفاده می‌شود. اگرچه اندیکاسیون تأیید شده‌ای برای این استفاده وجود ندارد.

در افراد غیر سایکوتیک، که داروهای آنتی‌سایکوتیک را حتی در دوزهای پائین مصرف می‌کنند نیز ممکن است اختلال در قضاوت ایجاد شود که توسط پاره‌ای از ارزیابی‌های سایکوموتور و سایکومتریک، قابل تشخیص می‌باشد. ممکن است به تدریج بهبودی در افراد سایکوتیک، ایجاد شده و سایکوز آن‌ها برطرف شود. توانایی داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک جهت بهبود فعالیت‌های شناختی بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و اختلالات دوقطبی، مورد بحث می‌باشد. بعضی بیماران دچار بهبود قابل‌توجهی در این زمینه می‌شوند و به همین دلیل، ارزیابی‌های شناختی در همه بیماران اسکیزوفرنی انجام می‌شود

جدول ۲-۲۹ اثرات فارماکولوژیک جانبی داروهای آنتی‌سایکوتیک

| نوع دارو | تظاهرات | مکانیسم |
|---|---|---|
| دستگاه اعصاب اتونوم | فقدان تطابق، خشکی دهان، احتباس ادراری و یبوست | بلوک گیرنده‌های کولینرژیک موسکارینی |
| | هیپوتانسیون ارتوستاتیک، اختلال در نعوظ، اختلال در انزال | بلوک گیرنده‌های آلفاآدرنرژیک |
| دستگاه اعصاب مرکزی | سندرم شبه پارکینسون، آکاتیزی، دیستونی | بلوک گیرنده دوپامینی |
| | دیسکینزی تأخیری | حساسیت بیش از حد گیرنده‌های دوپامین |
| | وضعیت گیجی ـ توکسیک | بلوک موسکارینی |
| سیستم اندوکرین | آمنوره ـ گالاکتوره، ناباروری، اختلال در نعوظ | بلوک گیرنده‌های دوپامینی باعث هیپرپرولاکتینمی می‌شود. |
| سایر | افزایش وزن | احتمالاً ترکیبی از بلوک هر دو گیرنده $H_1$ و $5\text{-}HT_2$ در این امر دخیل است. |

و حتی اگر علایم مثبت به خوبی با داروهای تیپیک تحت کنترل باشد، یک دوره درمان با داروهای آتیپیک نیز انجام می‌شود.

**E. اثرات الکتروانسفالوگرافی**

داروهای آنتی‌سایکوتیک در میزان فرکانس الگوهای الکتروانسفالوگرافی (EEG)، انحراف ایجاد می‌نمایند. اغلب باعث آهسته‌شدن و افزایش هماهنگی این امواج می‌شوند. آهسته شدن (ایجاد همزمانی)، معمولاً به طور موضعی یا یک‌طرفه به وقوع پیوسته و منجر به تفاسیر تشخیصی اشتباهی می‌گردد. هر دو نوع تغییر در فرکانس و دامنه امواج ناشی از داروهای سایکوتیک، به سادگی ظاهر شده و می‌توان به وسیله روش‌های الکترونیک پیشرفته، آنها را اندازه‌گیری نمود. بعضی از داروهای نورولپتیک آستانه تشنج را کاهش داده و حالاتی از EEG که خاص اختلالات صرع می‌باشد را موجب می‌شوند. با این وجود با تیتراسیون دقیق دوزاژ دارو، اغلب داروها را می‌توان به خوبی در افراد مبتلا به صرع نیز مصرف نمود.

**F. اثرات اندوکرین**

داروهای مرسوم آنتی‌سایکوتیک قدیمی‌تر (مانند ریس‌پریدون و پالی‌پریدون)، سبب افزایش پرولاکتین می‌شوند (قسمت عوارض سوء را ببینید). داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر همچون الانزاپین، کوتیاپین و آری‌پیپرازول، پرولاکتین را افزایش نمی‌دهند و یا در صورت افزایش پرولاکتین، مقدار این افزایش جزئی می‌باشد. میزان خطر اختلال عملکرد سیستم اکستراپیرامیدال و دیسکنزی تاردیو کاهش می‌یابد که مؤید اثرات آنتاگونیستی کاهش یافته بر گیرنده $D_2$ می‌باشد.

**G. اثرات قلبی ـ عروقی**

فنوتیازین‌های با قدرت کم اغلب سبب هیپوتانسیون وضعیتی و تاکی‌کاردی می‌شوند. فشار متوسط شریانی، مقاومت محیطی و حجم ضربه‌ای کاهش می‌یابد. چنین اثراتی براساس اثرات اتونومیک چنین داروهایی، قابل پیش‌بینی می‌باشد (جدول ۲-۲۹). الکتروکاردیوگرام‌های غیرطبیعی به ویژه با مصرف تیوریدازین، گزارش شده است. چنین تغییراتی شامل طولانی‌شدن فاصله $QT_c$ و شکل غیرطبیعی سگمان ST و موج T می‌باشد. چنین تغییراتی بلافاصله با قطع دارو، قابل برگشت می‌باشد. تیوریدازین، بیشتر از سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک، خطر بروز Torsade را افزایش نمی‌دهد، حال آنکه هالوپریدول در عین حال که فاصله $QT_c$ را تغییر نمی‌دهد باعث افزایش چنین خطری می‌شود.

در میان داروهای آنتی‌سایکوتیک غیرمعمول و جدیدتر، طولانی‌شدن QT یا $QT_c$ توجه زیادی را به خود جلب کرده است. ازَ آن جایی که تصور می‌شده است این امر باعث افزایش خطر بروز آریتمی شود، سرتیندول با تأخیر و زیپراسیدون و کوتیاپین همراه با هشدارهایی روانه بازار شدند. حال آنکه در حال حاضر هیچگونه شواهدی در دست نیست که این پدیده لزوماً باعث افزایش بروز آریتمی می‌شود.

آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال با سندرم متابولیک همراه بوده که ممکن است خطر بیماری کرونر عروق، سکته و پرفشاری خون را افزایش دهد.

# فارماکولوژی بالینی داروهای آنتی‌سایکوتیک

## اندیکاسیون‌ها

### A. اندیکاسیون‌های روان‌پزشکی

**اسکیزوفرنی**، اولین مورد مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد. مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک، در بیماران مبتلا به اختلال سایکوتیک دوقطبی (BP1)، افسردگی سایکوتیک و درمان موارد مقاوم افسردگی، مصرف آن در اسکیزوفرنی را تحت تأثیر قرار داده است.

اشکال **کاتاتونیک** (Catatonic) اسکیزوفرنی، به بهترین روش توسط بنزودیازپین‌های وریدی درمان می‌شوند. پس از پایان وضعیت کاتاتونی، ممکن است داروهای آنتی‌سایکوتیک جهت درمان اجزای سایکوتیک این وضعیت که بخش عمده درمان این بیماری می‌باشند، لازم باشند. متاسفانه، بسیاری از بیماران پاسخ‌دهی کمی به این داروها نشان می‌دهند و در واقع هیچ بیماری پاسخ کاملی به این داروها نشان نمی‌دهد.

داروهای آنتی‌سایکوتیک همچنین در **اختلالات اسکیزوافکتیو** نیز کاربرد دارند که دارای خصوصیات مشترکی از اسکیزوفرنی و اختلالات افکتیو می‌باشد. تاکنون هیچگونه تفاوت بنیادی و قابل اتکایی میان این دو تشخیص شرح داده شده است. این دو جزئی از طیف اختلالات سایکوتیک دوقطبی می‌باشند. جنبه سایکوتیک بیماری، جهت درمان نیازمند تجویز داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد که مصرف همزمان آنها با سایر داروها از جمله ضد افسردگی‌ها، لیتیم یا والپروئیک اسید دارای اثرات مفیدی می‌باشد.

فاز مانیا در **اختلالات دو قطبی** (Bipolar affective disorder)، اغلب نیا زمند درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد، حال آن که در بعضی موارد خفیف‌تر تجویز لیتیم یا مکمل‌های اسید والپروئیک همراه با بنزودیازپین‌های قدرتمند (همچون لورازپام یا کلونازپام) مؤثر می‌باشد. کارآزمایی‌های کنترل شده‌ای که اخیراً انجام شده است، از تأثیر تک درمانی با داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک در فاز حاد (بیش از ۴ هفته) طی فاز مانیا، حمایت می‌کنند. علاوه بر این چندین آنتی‌سایکوتیک نسل دوم در درمان نگهدارنده اختلالات دوقطبی به تأیید رسیده‌اند. این داروها در پیشگیری از مانیا نسبت به پیشگیری افسردگی بسیار مؤثرتر هستند. در صورت تشدید مانیا، مصرف داروها ممکن است قطع شوند. اگرچه درمان نگهدارنده با آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیکال بسیار رایج شده است.

شرایط هیجان‌ساز غیر مانیک نیز ممکن است با مصرف آنتی‌سایکوتیک به همراه بنزودیازپین‌ها مدیریت شود.

یک مصرف رو به افزایش آنتی‌سایکوتیک‌ها به صورت مونوتراپی در درمان افسردگی حاد ناشی از بیماری دوقطبی و درمان ترکیبی با ضد افسردگی‌ها در درمان افسردگی تک‌قطبی وجود دارد. چندین داروی ضد سایکوز هم‌اکنون تأییدیه FDA را در مدیریت افسردگی دوقطبی کسب کرده‌اند. این داروها شامل کوئیتیاپین، لوراسیدون و اولانزاپین (ترکیب با فلوکستین) هستند به نظر می‌رسد داروهای آنتی‌سایکوز نسبت به داروهای ضدافسردگی در درمان افسردگی دوقطبی مؤثرترند و خطر القا مانیا و یا افزایش سیکل دوقطبی را افزایش نمی‌دهند. داروهای دیگر نظیر آریپیپرازول، کوئتیاپین، و الانزاپین در درمان همزمان با سایر داروها جهت افسردگی تک‌قطبی به تأیید رسیده‌اند. اگرچه داروهای زیادی به عنوان درمان همزمان ضد افسردگی به تأیید رسیده‌اند اما ضد سایکوزها تنها رده‌ای از داروهایی هستند که از قبل جهت استفاده بدین منظور مورد ارزیابی قرار گرفته بودند.

برخی از ضد سایکوزهای مورد مصرف عضلانی در کنترل آژیتاسیون ناشی از اختلال دوقطبی و سایکوز مؤثرند. ضد سایکوزهایی نظیر هالوپریدول جهت درمان دلیریوم و آژیتاسیون پس از جراحی به تأیید رسیده‌اند. زیپراسیدون و آریپیپرازول آژیتاسیون را ظرف مدت ۱ تا ۲ ساعت، با کمترین علائم اکستراپیرامیدال نسبت به ضد سایکوزهای تیپیک نظیر هالوپریدول، بهبود می‌بخشند.

سایر کاربردهای ضد سایکوزها شامل درمان سندرم تورت و اختلالات رفتاری در بیماری آلزایمر است. به هر حال کارآزمایی بالینی کارآیی ضدسایکوز در درمان علائم رفتاری در بیماران مبتلا به دمانس را به تأیید نرسانده‌اند. علاوه بر این داروهای نسل دوم همچون برخی داروهای نسل اول ممکن است خطر مرگ‌ومیر را در بیماران افزایش دهد. داروهای ضد سایکوز برای درمان سندرم قطع مصرف اوپیوئیدها کاربرد ندارد. در دوزهای کم برخی ضدسایکوزها جهت درمان و تسکین اضطراب ناشی از اختلالات روانی کاربرد دارد. داروهای آرام‌بخش ضد اضطراب (فصل ۲۲ را ببینید) در این زمینه هم به لحاظ بی‌خطری و هم پذیرش از سوی بیمار بسیار کارآمدتر هستند.

### B. اندیکاسیون‌های غیر روان‌پزشکی

اغلب داروهای مرسوم آنتی‌سایکوتیک قدیمی، به جز تیوریدازین، دارای اثرات قدرتمند **ضد استفراغ** (Antiemetic)

می‌باشند. این تأثیر ناشی از بلوک هر دو نوع گیرنده‌های دوپامینی مرکزی (در ناحیه کمورسپتور تریگر ساقه مغز) و محیطی (گیرنده‌های موجود در معده)، می‌باشد. بعضی از این داروها، همچون پروکلروپرازین و بنزکوئینامید[1]، صرفاً به عنوان داروی ضد تهوع به کار می‌روند.

فنوتیازین‌های دارای شاخه جانبی کوتاه، دارای اثرات قابل توجه **بلوک‌کنندگی گیرنده** $H_1$ می‌باشند و جهت تسکین خارش و یا در مورد پرومتازین به عنوان داروی تسکین‌دهنده قبل از اعمال جراحی، به کار گرفته می‌شوند. بوتیروفنون دروپریدول[2]، همراه با یک اوپیوئید به نام فنتانیل[3] در موارد **نورولپتانستزیا**[4] تجویز می‌شود. کاربرد این داروها در روندهای بیهوشی، در فصل ۲۵ ذکر شده است.

## انتخاب دارو

انتخاب منطقی داروهای آنتی‌سایکوتیک باید براساس اختلافات بین ساختمان‌های شیمیایی و تفاوت‌های فارماکولوژیک آنها صورت پذیرد. از آنجایی که داروهای قدیمی‌تر به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته‌اند، اطلاعات بسیاری در رابطه با این عوامل دارویی همچون کلروپرومازین و هالوپریدول موجود می‌باشد. یک فرد باید با هر یک عضو از سه زیر گروه فنوتیازین‌ها، یک عضو از تیوگزانتین‌ها و بوتیروفنون‌ها و همه داروهای جدیدتر، همچون کلوزاپین، ریس‌پریدون، الانزابین، کوتیاپین، ریپراسیدون و آری‌پیپرازول آشنا باشد. هر دارو ممکن است جهت یک فرد مناسب باشد. داروهای نماینده زیر گروه داروهای آنتی‌سایکوتیک در جدول ۳-۲۹ آورده شده است.

داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک و آتیپیک در درمان علایم مثبت حدود ۷۰ درصد بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی و همین نسبت از اختلالات دوقطبی با تظاهرات سایکوتیک دارای تأثیری یکسان می‌باشند. هر چند شواهدی وجود دارد که داروهای آتیپیک در درمان علایم منفی شناختی مفید هستند و از عوارض کمتری در ایجاد دیسکینزی تاردیو و سایر اقسام EPS برخوردار هستند، و باعث افزایش خفیف میزان پرولاکتین نیز می‌شوند.

بعضی از داروهای آنتی‌سایکوتیک آتیپیک، نسبت به سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک، باعث افزایش بیشتر وزن و چربی‌های خون می‌شوند. در درصد کمی از بیماران، دیابت ملیتوس رخ می‌دهد که اغلب ناشی از کلوزاپین و الانزاپین می‌باشد. زیپراسیدون یک داروی آتیپیک است که حداقل افزایش وزن را موجب می‌شود. ریس‌پریدون، پالیپریدون[5] و آری‌پیپرازول اغلب موجب افزایش ناچیزی در وزن و چربی‌ها می‌شوند. اسناپین و کوتیلپین دارای اثرات متوسطی می‌باشند. کلوزاپین و الانزاپین، اغلب موجب افزایش بالای وزن و لیپیدها می‌شوند، بنابراین چنین داروهایی باید خط دوم درمان در نظر گرفته شوند مگر آنکه اندیکاسیون خاصی وجود داشته باشد. یکی از این موارد کلوزاپین است که در دوزهای بالا (۹۰۰-۳۰۰ میلی‌گرم روزانه) جهت بسیاری از بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی مقاوم نسبت به سایر داروها مفید می‌باشد و درمان باید جهت بیش از ۶ ماه ادامه یابد. گزارشات موردی و کارآزمایی‌های بالینی بسیاری نیز وجود دارند که از تأثیر مقادیر بالای دوز الانزاپین (۴۵-۳۰ میلی‌گرم روزانه) جهت موارد مقاوم اسکیزوفرنی در دوره درمانی بیش از ۶ ماه، حکایت دارند. کلوزاپین تنها داروی آنتی‌سایکوتیک است که به نظر می‌رسد باعث کاهش خطر خودکشی گردد. تمام بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی که تلاش‌های خودکشی تهدیدکننده زندگی داشته‌اند باید به جدیت تحت ارزیابی جهت تعویض دارو به کلوزاپین، قرار بگیرند.

مطالعات بسیاری مؤید اثرات بیشتر داروهای آنتی‌سایکوتیک جدیدتر نسبت به داروهای قدیمی‌تر در درمان علائم منفی می‌باشد. فرم صناعی سایکوز[6] که با رفتارهای غیر قابل کنترل همراه می‌باشند، به تمامی داروهای آنتی‌سایکوتیک پر قدرت به نحوی یکسان پاسخ می‌دهند ولی همچنان اقسام تزریقی داخل عضلانی این داروهای قدیمی در درمان‌های حاد و مزمن کاربرد دارند. به علاوه این که، قیمت کمتر این داروهای قدیمی‌تر با وجود خطر عوارض EPS ناشی از داروها، باعث مصرف گسترده این داروها می‌شود. چندین داروی آنتی‌سایکوتیک جدیدتر از جمله کلوزاپین، ریس‌پریدون و الانزاپین، در مجموع اثرات بهتری را در کنترل حملات نسبت به هالوپریدول از خود نشان داده‌اند. در مورد آری‌پیپرازول همچنان نیاز به ارزیابی‌های بیشتری جهت فهم کارایی این دارو وجود دارد. در مجموع عوارض کمتر داروهای جدیدتر و در عین حال بروز کمتر یا عدم بروز عارضه‌ای چون تاردیودیسکنزی با این دارو مؤید به کارگیری این داروها در خط اول درمان می‌باشد.

بهترین راهنما در انتخاب دارو جهت یک فرد، سابقه پاسخ قبلی فرد به داروی مورد نظر می‌باشد. در حال حاضر استفاده از کلوزاپین محدود به بیمارانی است که پاسخ مناسبی نسبت به دوزهای بالای داروهای مرسوم آنتی‌سایکوتیک پاسخ نداده‌اند. از جمله عوارض این دارو که باعث مصرف محدود این دارو شده

1- Benzquinamide
2- Butyrophenone droperidol
3- Phentanyl
4- Neuroleptanesthesia
5- Paliperidone
6- Floridly psychotic form

جدول ۳-۲۹ برخی از انواع داروهای آنتی‌سایکوتیک

| کلاس دارو | دارو | مزایا | معایب |
|---|---|---|---|
| فنوتیازین‌ها | | | |
| آلیفاتیک | کلرپرومازین[1] | ژنریک، ارزان | عوارض جانبی فراوان به ویژه اتونوم |
| پیپریدین | تیوریدازین[2] | سندرم اکستراپیرامیدال خفیف، ژنریک | حداکثر دوز روزانه ۸۰۰mg، اشکال تزریقی ندارد ـ سمیت قلبی |
| پیپرازین | فلوفنازین[3] | اقسام طولانی اثر نیز موجود می‌باشد (انانتات، دکانوات) | احتمال افزایش دیسکینزی تأخیری |
| تیوگزانتین | تیوتیکسین | اقسام تزریقی در دسترس می‌باشد<br>احتمال کاهش دیسکینزی تأخیری | نامشخص<br>نامشخص |
| بوتیروفنون | هالوپریدول | اقسام تزریقی در دسترس می‌باشد، ژنریک | سندرم اکستراپیرامیدال شدید |
| دیبنزوکسازپین | لوکساپین | احتمال عدم افزایش وزن | نامشخص |
| دیبنزودیازپین | کلوزاپین | اثرات درمانی احتمالی در بیماران مقاوم، عوارض اکستراپیرامیدال خفیف | احتمال ایجاد اگرانولوسیتوز در بیش از ۲ درصد بیماران، کاهش وابسته به دوز آستانه تشنج |
| بنزیسوکسازول | ریس‌پریدون | وسیع‌الاثر، فاقد عوارض اکستراپیرامیدال یا عوارض خفیف در دوزهای کم | اختلال عملکرد اکستراپیرامیدال و هیپوتانسیون با دوزهای بالاتر |
| تینوبنزودیازپین | الانزاپین | مؤثر علیه علائم منفی و همچنین مثبت، فاقد عوارض اکستراپیرامیدال و عوارض خفیف | افزایش وزن، کاهش وابسته به دوز آستانه تشنج |
| دی‌بنزوتیازپین | کوتیاپین | مشابه الانزاپین، احتمال کمتر افزایش وزن | در صورت بروز هیپوتانسیون نیاز به افزایش دوز وجود دارد، نیمه عمر کم و مصرف دو دوز روزانه |
| دی‌هیدروایندولون | زیپراسیدون | احتمال کمتر افزایش وزن نسبت به کلوزاپین، اقسام تزریقی در دسترس می‌باشد. | طولانی‌کردن QTc |
| دی‌هیدروکربوستیریل | آری‌پیپرازول | توانایی افزایش وزن کمتر، نیمه عمر طولانی، مکانیسم پتانسیل جدید | نامشخص، احتمال بروز سمیت‌های جدید |

۱. سایر فنوتیازین‌های آلیفاتیک: پرومازین، تری‌فلوپرومازین

۲. دیگر فنوتیازین‌های پیپریدینی: پیپراستازین، مزوریدازین

۳. دیگر فنوتیازین‌های پیپرازینی: استوفنازین، پرفنازین، کارفنازین، پروکلروپرازین، تری‌فلوروپرازین

است، می‌توان به اگرانولوسیتوز و تشنج اشاره نمود. از آنجایی که ریس‌پریدون (دوز ۶mg روزانه یا کمتر) نسبت به هالوپریدول عوارض جانبی کمتری داشته و همچنین احتمال بروز تاردیودیسکینزی با مصرف این دارو، کمتر است، به‌طور گسترده‌تری مورد مصرف قرار می‌گیرد. الانزاپین و کوتیاپین نیز دارای خطر کمتر در بروز دیسکینزی تأخیری می‌باشند و به همین دلیل امروزه بیش از پیش مورد استفاده قرار گرفته‌اند.

## مقدار مصرف

محدوده دوزهای مؤثر داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلف و مرزهای درمانی آنها، وسیع می‌باشد. دوزهای معادل بیشتر داروهای آنتی‌سایکوتیک به جز کلوزاپین و احتمالاً الانزاپین، در طیف وسیعی از بیماران، اثرات یکسانی دارند. با این وجود بعضی از بیمارانی که به یک دارو پاسخ مناسبی نشان نمی‌دهند، به داروی دیگر پاسخ می‌دهند. به همین دلیل باید داروهای بسیاری جهت یافتن مهم‌ترین و مؤثرترین دارو در فرد بیمار امتحان شود.

بیمارانی که نسبت به دوزهای کافی دو یا سه داروی آنتی‌سایکوتیک از خود مقاومت نشان می‌دهند، کاندیدای درمان با کلوزاپین یا با دوز بالای الانزاپین می‌باشند. مصرف این داروها، در ۳۰ تا ۵۰ درصد بیمارانی که به دوزهای استاندارد داروهای آنتی‌سایکوتیک دیگر مقاوم بوده‌اند، باعث بهبودی شده است. در چنین مواردی به خوبی می‌توان افزایش خطر بروز عوارض کلوزاپین را پذیرفت. به نظر نمی‌رسد.

درجاتی از ارتباط میان داروهای آنتی‌سایکوتیک مختلف و محدوده درمانی احتمالی آن‌ها در جدول ۴-۲۹ نشان داده شده است.

## فراورده‌های تزریقی

اقسام تزریقی قابل تحمل داروهای آنتی‌سایکوتیک قدیمی و قدرتمندتر هالوپریدول و فلوفنازین جهت آغاز سریع درمان و همچنین جهت درمان نگهدارنده در بیماران فاقد عارضه، در دسترس می‌باشد. از آنجایی که فراهمی زیستی اقسام تزریقی بسیار بیشتر از انواع خوراکی می‌باشد، دوز آنها باید کسری از دوز خوراکی باشد و باید اطلاعات دارویی کارخانه سازنده در نظر گرفته شود. فلوفنازین دکانوئیت و هالوپریدول دکانوئیت، جهت

**جدول ۴-۲۹ دوزهای نسبی داروهای آنتی‌سایکوتیک**

| | حداقل دوز درمانی مؤثر (mg) | گستره معمول دوزهای روزانه (mg) |
|---|---|---|
| کلرپرومازین | ۱۰۰ | ۱۰۰۰-۱۰۰ |
| تیوریدازین | ۱۰۰ | ۸۰۰-۱۰۰ |
| تری‌فلوپرازین | ۵ | ۶۰-۵ |
| پرفنازین | ۱۰ | ۶۴-۸ |
| فلوفنازین | ۲ | ۶۰-۲ |
| تیوتیکسن | ۲ | ۱۲۰-۲ |
| هالوپریدول | ۲ | ۶۰-۲ |
| لوکساپین | ۱۰ | ۱۶۰-۲۰ |
| مولیندون | ۱۰ | ۲۰۰-۲۰ |
| کلوزاپین | ۵۰ | ۶۰۰-۳۰۰ |
| الانزاپین | ۵ | ۳۰-۱۰ |
| کوئیتیاپین | ۱۵۰ | ۸۰۰-۱۵۰ |
| ریس‌پریدون | ۴ | ۱۶-۴ |
| زیپراسیدون | ۴۰ | ۱۶۰-۸۰ |
| آری‌پیپرازین | ۱۰ | ۳۰-۱۰ |

درمان تزریقی نگهدارنده طولانی مدت در بیمارانی که نمی‌توانند یا نباید داروی خوراکی مصرف کنند، مناسب می‌باشند. علاوه بر این داروهای تزریقی طولانی‌اثر نسل دوم (LAI) در دسترس هستند که این داروها شامل رسپریدون، اولانزاپین، آریپیرازول و پالیپریدون می‌باشند. در برخی بیماران داروهای جدیدتر LAI ممکن است نسبت به فرآورده‌های تزریقی در پوست بهتر تحمل می‌شوند.

## برنامه مقدار تجویز دارو

داروهای آنتی‌سایکوتیک اغلب در دوزهای منقسم روزانه تجویز می‌شوند، تا زمانی که یک دوز مؤثر به دست آید. حد پایین محدودهٔ دوز نشان داده شده در جدول ۴-۲۹ باید حداقل به مدت چندین هفته امتحان شود. پس از تعیین یک دوز مؤثر روزانه جهت یک بیمار خاص، دفعات تجویز دارو کاهش می‌یابد. دوز یکبار در روز، معمولاً شب‌ها تجویز می‌گردد و طی درمان طولانی مدت نگهدارنده مورد پذیرش بسیاری از بیماران می‌باشد. ساده‌ترشدن برنامه تجویز دارو موجب افزایش پذیرش بیماران می‌شود.

## درمان نگهدارنده

تعداد کمی از بیماران اسکیزوفرنی ممکن است پس از یک حمله حاد بهبود یابند و نیازی به درمان دارویی بعدی و طولانی مدت‌تر نداشته باشند. در بیشتر موارد، دوز انتخابی بین میزان افزایش دوز ضروری و افزودن دارویی جدید جهت تشدید بیماری و درمان نگهدارنده با دوز کامل درمانی، نوسان می‌کند. دوز انتخابی به عواملی چون فاکتورهای اجتماعی همچون در دسترس‌بودن سایر اعضای خانواده، دوستانی که از چگونگی علائم عود آگاهی دارند و میزان تمایل آنها در شرکت در برنامه‌های درمانی بستگی دارد.

## ترکیبات دارویی

ترکیب داروهای آنتی‌سایکوتیک، موجب سردرگمی در ارزیابی کارایی دارو می‌شود. همان طور که به‌کارگیری درمان‌های ترکیبی به طور گسترده رایج نمی‌باشد، مطالعات بسیاری نیز مؤید چنین روش‌هایی می‌باشند. داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و بیش از آنها، داروهای مهارکننده اختصاصی سروتونین (SSRIها) همراه با داروهای آنتی‌سایکوتیک، جهت کاستن از علائم افسردگی همراه با اسکیزوفرنی به کار گرفته شده‌اند. شواهد کمی در مورد تأثیرات مفید چنین رژیم‌هایی چند دارویی در دست

می‌باشد. شوک درمانی (ETC) یکی از درمان‌های کمکی مؤثر همراه با داروهای آنتی‌سایکوتیک نه تنها در درمان علایم خلقی، بلکه در کنترل علایم مثبت می‌باشد. ETC می‌تواند باعث تقویت آثار کلوزاپین شود، به ویژه زمانی که حداکثر دوز آن چندان کارایی نداشته باشد. در مقابل افزودن ریس‌پریدون به کلوزاپین، مفید به نظر نمی‌رسد. گاهی لیتیم یا اسید والپروئیک نیز در بیمارانی که پاسخ مناسبی به داروها نشان نمی‌دهند، به رژیم درمانی افزوده می‌شود. بعضی شواهد از تأثیرات بیشتر لاموتریژین نسبت به سایر داروهای تثبیت‌کننده خلقی در این موارد حکایت دارند (به ادامه مراجعه کنید). هنوز کاملاً مشخص نشده که این اثرات موفقیت‌آمیز ناشی از تشخیص اشتباه موارد مانیا می‌باشد یا ناشی از اختلالات اسکیزوافکتیو (Schizoaffective). در بیمارانی که علایم اضطراب یا بی‌خوابی با بکارگیری داروهای آنتی‌سایکوتیک کنترل نمی‌شود، بنزودیازپین‌ها می‌توانند مفید واقع شوند.

## واکنش‌های مضر

بیشتر اثرات ناخواسته داروهای آنتی‌سایکوتیک از گسترش فعالیت فارماکولوژیک آنها ناشی می‌شود (جداول ۱-۲۹ و ۲-۲۹) ولی تعداد کمی از این عوارض نیز ناشی از واکنش‌های آلرژیک ذاتی یا ایدیوسنکراتیک می‌باشند.

### A. اثرات رفتاری

مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک قدیمی‌تر، اغلب ناخوشایند می‌باشد. بسیاری از بیماران، مصرف دارو را به علت عوارض آن متوقف می‌کنند. در این بیماران بهتر است بخش کوچکی از دوزدارو، زودهنگام و اکثر آن هنگام خواب تجویز گردد. حالت افسردگی کاذب[1] که ناشی از آکینزی وابسته به اثر دارو می‌باشد، اغلب با تجویز داروهای ضد پارکینسون، برطرف می‌شود. از دیگر علل وضعیت افسردگی کاذب، می‌توان به تجویز دوز بیش از حد دارو در بیماری که بهبود نسبی یافته است، اشاره نمود. در چنین مواردی کاهش دوز دارو باعث بهبود علائم می‌شود. حالت "کنفوزیون توکسیک[2]"، می‌تواند طی تجویز دوزهای بالاتر این داروها که دارای اثرات غالب آنتی‌موسکارینی هستند، ایجاد شود.

### B. عوارض عصبی

از جمله عوارض اکستراپیرامیدال که در مراحل اولیه درمان با داروهای قدیمی‌تر ایجاد می‌شوند، می‌توان به **سندرم پارکینسون** تیپیک، **آکاتیزی** (بی‌قراری غیرقابل کنترل) و **واکنش‌های دیستونیک حاد** (رتروکولی اسپاستیک یا تورتیکولی) اشاره نمود. در صورت لزوم درمان پارکینسونیسم، می‌توان از داروهای ضد موسکارینی آنتی پارکینسون معمول و در موارد نادر از آمانتادین، بهره گرفت. (لوودوپا هیچگاه نباید در این بیماران تجویز شود)، پارکینسونیسم، عارضه‌ای خود محدود است و داروهای آنتی‌پارکینسونیسم باید هر ۳ تا ۴ ماه قطع شوند. آکاتیزیا و واکنش‌های دیستونیک نیز به چنین درمانی پاسخ می‌دهند ولی ترجیحاً می‌توان از داروهای آرام‌بخش آنتی‌هیستامینی و دارای خواص آنتی‌کولینرژیک بهره گرفت. به عنوان مثال می‌توان از تجویز خوراکی یا تزریقی دیفن‌هیدرامین استفاده نمود.

**دیسکینزی تأخیری**[3]، همان طور که از اسمش بر می‌آید یک سندرم تأخیری شامل حرکات کره آتتوئید غیرطبیعی می‌باشد. این عارضه از مهم‌ترین عوارض ناخواسته داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشد. به نظر می‌رسد، علت ایجاد این عارضه، کمبود نسبی فعالیت کولینرژیک ثانویه به حساسیت بیش از حد گیرنده‌های دوپامینی در کودیت ـ پوتامن باشد. شیوع این عارضه بسیار متغیر می‌باشد ولی تخمین زده می‌شود، حدود ۲۰ تا ۴۰ درصد بمیارانی که تا قبل از معرفی داروهای جدیدتر آتیپیک، تحت درمان‌های طولانی مدت قرار داشته‌اند، حالتی از دیسکینزی تأخیری را تجربه کرده باشند. تشخیص زودهنگام این عارضه بسیار اهمیت دارد چرا که بازگشت موارد پیشرفته، بسیار دشوار می‌باشد. جهت هر بیماری که تحت درمان با داروهای آنتی‌سایکوتیک تیپیک (به عنوان مثال ریس‌پریدون یا پالی‌پریدون) قرار دارد و دچار دیسکینزی تاردیو (تأخیری) شده است، باید اقدام به تعویض دارو به کوتیاپین یا کلوزاپین که از انواع آتیپیک هستند (و احتمال بروز چنین عارضه‌ای با آنها حداقل است) نمود. درمان‌های بسیاری جهت این عارضه پیشنهاد شده است ولی ارزیابی این درمان‌ها به علت ماهیت متغیر و گاهی روند خود ـ محدود بیماری دشوار می‌باشد. کاهش دوز مصرفی نیز می‌تواند مورد توجه قرار بگیرد. اغلب صاحب‌نظران بر این عقیده‌اند که در قدم اول باید دوز داروی تجویز را کاهش و یا قطع نمود و یا یکی از داروهای جدیدتر را جایگزین نمود. گام منطقی بعدی، حذف کلیه داروهایی است که دارای اثرات آنتی‌کولینرژیک مرکزی می‌باشند، به ویژه داروهای آنتی‌پارکینسونیسم و ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای. این دو گام اغلب جهت ایجاد

1- Pseudo depression
2- Toxic-Confusion
3- Tardive dyskinesia

بهبودی مؤثر می‌باشد. در صورت عدم بهبود، از افزودن دوز بالای دیازپام (۳۰-۴۰ میلی‌گرم روزانه) به وسیله تشدید فعالیت گاباارژیک، یاری گرفته می‌شود.

**تشنج‌ها**[1]. از عوارض شناخته شده درمان با کلروپرومازین می‌باشند و بروز آن در مصرف سایر داروهای پرقدرت قدیمی آن قدر نادر است که ارزش بررسی ندارد. با این وجود ممکن است در ۲ تا ۵ درصد بیماران که تحت درمان با کلوزاپین می‌باشند، تشنج بروز نماید. در بسیاری از حالات استفاده از داروهای ضد تشنج می‌تواند تشنج را کنترل کند.

### C. اثرات بر سیستم اعصاب اتونومیک

اغلب بیماران قادر به تحمل اثرات نامطلوب آنتی‌موسکارینی داروهای آنتی‌سایکوتیک می‌باشند. کسانی که از این بابت احساس ناراحتی شدیدی می‌کنند، اختلالاتی چون احتباس ادراری دارند یا از عوارض شدیدی رنج می‌برند، باید از داروهای دیگری که چندان اثر آنتی‌موسکارینی ندارند بهره بگیرند. هیپوتانسیون ارتوستاتیک یا اختلال در انزال، عارضه‌ای شایع طی درمان با کلروپرومازین و مزوریدازین می‌باشد که با تعویض دارو با داروهایی که اثرات بلوک‌کنندگی آدرنرژیک کمتری دارند، قابل کنترل می‌باشد.

### D. عوارض متابولیک و اندوکرین

افزایش وزن عارضه‌ای بسیار شایع به ویژه با مصرف کلوزاپین و الانزاپین می‌باشد که نیاز به کنترل غذای دریافتی به ویژه هیدرات‌های کربن را ایجاب می‌نماید. ممکن است هیپرگلیسمی به وقوع بپیوندد که این تأثیر اغلب ناشی از مقاومت به انسولین ناشی از افزایش وزن یا سایر مکانیسم‌های ناشناخته می‌باشد. ممکن است هیپرلیپیدمی ایجاد شود. جهت کنترل افزایش وزن، مقاومت به انسولین و افزایش چربی‌ها، بیماران باید در هر بار ویزیت از لحاظ وزن و سنجش قند خون ناشتا مورد بررسی قرار بگیرند و پروفایل چربی آنها نیز هر ۳ تا ۶ ماه ارزیابی شود. سنجش هموگلوبین $A_{1C}$ زمانی که از قند خون ناشتا مطمئن نباشیم، مفید خواهد بود. در موارد نادری کتواسیدوز دیابتی گزارش شده است. نسبت تری‌گلیسرید به HDL در نمونه خون ناشتا باید کمتر از ۳/۵ باشد. مقادیر بیش از آن مؤید افزایش خطر آترواسکلروزیس و بیماری‌های قلبی ـ عروقی می‌باشد. هیپرپرولاکتینمی در زنان منجر به ایجاد سندرم آمنوره ـ گالاکتوره و عقیمی می‌شود. در مردان عوارضی چون فقدان حسی جنسی، عدم توانایی نعوظ و یا ناباروری، ایجاد می‌گردد. هیپرپرولاکتینمی ممکن است به استئوپروزیس به ویژه در خانم‌ها بینجامد. اگر امکان کاهش دوز دارو یا کنترل این وضعیت وجود نداشته باشد، باید تعویض دارو به انواع آتیپیک همچون آری‌پیپرازول که باعث افزایش میزان پرولاکتین نمی‌شوند را، مدنظر قرار داد.

### E. واکنش‌های توکسیک یا آلرژیک

آگرانولوسیتوزیس، یرقان کلستاتیک و بثورات پوستی، به ندرت در مصرف داروهای آنتی‌سایکوتیک پرقدرت که امروزه مصرف می‌شوند، اتفاق می‌افتد.

برخلاف سایر داروهای آنتی‌سایکوتیک، کلوزاپین در تعداد کم ولی قابل ملاحظه‌ای از بیماران (حدود ۱ تا ۲ درصد از بیماران تحت درمان)، باعث بروز آگرانولوسیتوزیس می‌شود. این عارضه جدی و بالقوه کشنده، به سرعت پیشرفت می‌کند و اغلب طی هفته ششم تا هجدهم درمان ایجاد می‌شود. هنوز مشخص نمی‌باشد که آیا اساس این عارضه یک پدیده ایمونولوژیکی می‌باشد یا خیر ولی به نظر می‌رسد این عارضه با قطع دارو، بازگشت‌پذیر باشد. **به علت پیشگیری از چنین خطری لازم است جهت کلیه بیمارانی که کلوزاپین دریافت می‌دارند، طی ۶ ماه اول درمان، هر هفته و سپس هر سه هفته آزمایش خون درخواست شود.**

### F. عوارض چشمی

ایجاد رسوبات در بخش قدامی چشم (قرنیه و عدسی)، یکی از شایع‌ترین عوارض درمان با کلروپرومازین می‌باشد. این رسوبات قادر به شروع روند پیری عدسی می‌باشند. تیوریدازین تنها داروی آنتی‌سایکوتیک است که باعث ایجاد رسوبات در شبکیه می‌شود و در موارد پیشرفته به ریتنیت پیگمنتوزا می‌انجامد. رسوبات معمولاً با قهوه‌ای‌شدن دید[2] همراه هستند. در صورت محدود نمودن حداکثر دوز تجویزی روزانه تیوریدازین، به ۸۰۰ میلی‌گرم، احتمال ایجاد چنین عوارضی کاهش می‌یابد.

### G. سمیت قلبی

تجویز دوز بیش از ۳۰۰ میلی‌گرم روزانه تیوریدازین، تقریباً در همه بیماران باعث غیرطبیعی‌شدن موج T می‌شود که به سادگی قابل برگشت می‌باشد. مصرف بیش از حد تیوریدازین، همراهی زیادی با آریتمی‌های اساسی بطنی (مانند ترسد د پوینت[3])، بلوک

1- Seizures
2- Browning of vision
3- torsade de pointe

هدایتی قلبی و بروز مرگ ناگهانی دارد. هنوز روشن نمی‌باشد که آیا دوره‌های درمانی تیوریدازین نیز قادر به ایجاد چنین عوارضی هستند یا خیر. به علت تشدید اثرات احتمالی آنتی‌موسکارینی و شبه کینیدین در تجویز همزمان با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای، ترکیب تیوریدازین با داروهای مذکور تنها باید تحت مراقبت شدید، صورت پذیرد. از میان داروهای آتیپیک، مصرف زیپراسیدون با بیشترین احتمال طولانی‌شدن QT همراه می‌باشد که به همین علت باید از تجویز همزمان آن با سایر داروهایی که فاصله QT را طولانی می‌نمایند، از جمله تیوریدازین، پیموزید و داروهای آریتمیک گروه IA یا III اجتناب نمود. کلوزاپین گاهی با بروز میوکاردیت همراه است که در صورت چنین تظاهراتی باید مصرف آن قطع شود. مرگ ناگهانی ناشی از آریتمی پدیده‌ای شایع در اسکیزوفرنی می‌باشد. این پدیده اغلب وابسته به دارو نمی‌باشد و هیچ مطالعه‌ای وجود ندارد که چنین افزایش خطری را با بعضی داروهای خاص مرتبط دانسته باشد. کنترل $QT_c$ از لحاظ طولانی‌شدن چندان مثمرثمر به نظر نمی‌رسد مگر موارد بیش از ۵۰۰ میلی‌ثانیه در ریتم‌های متوالی طی هولتر مونیتورینگ، آشکار گردد. مطالعه‌ای که بر روی ۲۰ هزار بیمار تحت درمان زیپراسیدون در مقابل الانزاپین انجام شد، فاقد افزایش خطر یا افزایش خطر ناچیز torsade de pointe و مرگ ناگهانی در بیمارانی بود که زیپراسیدین مصرف می‌نمودند.

### H. مصرف در حاملگی؛ دیس مورفوژنز[1]

اگر چه به نظر می‌رسد مصرف تمامی داروهای آنتی‌سایکوتیک طی حاملگی بی‌خطر باشد ولی این داروها باعث افزایش مختصر خطر ایجاد تراتوژنیسیته می‌شوند. تصمیم‌گیری در رابطه با مصرف این داروها طی حاملگی و یا سقط نمودن جنینی که در معرض این داروها قرار داشته است، بسته به مورد صورت می‌پذیرد. مطلوب آن است که اگر خانم حامله‌ای می‌تواند این دوران را بدون مصرف دارو سپری نماید، از این رویکرد استفاده نماییم چرا که اثرات ناشی از داروها بر ناقلین عصبی، تکامل عصبی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد.

### I. سندرم نورولپتیک بدخیم

این اختلال تهدیدکننده حیات، در بیمارانی که دارای حساسیت بسیار زیادی به عوارض اکستراپیرامیدال داروهای آنتی‌سایکوتیک هستند، به وقوع می‌پیوندد (فصل ۱۶ را ببینید). از نخستین علائم، سفتی واضح عضلانی می‌باشد. اگر تعریق طی درمان با داروهای آنتی‌کولینرژیک مختل شده باشد، تب ایجاد می‌شود و اغلب دمای بدن به سطحی خطرناک می‌رسد. لکوسیتوز ناشی از استرس و تب بالا ممکن است اشتباهاً به تشخیص عفونت منتهی شود. ناپایداری اتونوم همراه با تغییرات فشارخون و نبض نیز اغلب وجود دارد.

معمولاً سطوح کراتین کیناز نوع عضلانی افزایش یافته است که همین امر مؤید آسیب عضلانی می‌باشد. به نظر می‌رسد علت این سندرم، بلوک سریع و بیش از حد گیرنده‌های دوپامینی پس سیناپسی می‌باشد. این پدیده در واقع شکلی شدید از سندرم اکستراپیرامیدال است که متعاقباً ایجاد می‌شود. در ابتدای بروز علائم، درمان شدید سندرم اکستراپیرامیدال با داروهای آنتی‌پارکینسون، ارزشمند می‌باشد. شل‌کننده‌های عضلانی، مخصوصاً دیازپام، اغلب مفید می‌باشند. بعضی دیگر از شل‌کننده‌های عضلانی همچون دانترولن یا آگونیست‌های دوپامینی همچون بروموکریپتین نیز دارای اثرات سودمندی می‌باشند. در صورت وجود تب، باید با استفاده از تمهیدات فیزیکی بدن را خنک نمود. چندین شکل خفیف‌تر این سندرم نیز تاکنون شناسایی شده‌اند. تعویض دارو به یک داروی آتیپیک، پس از بهبود باید مدنظر قرار بگیرد.

## تداخلات دارویی

داروهای آنتی‌سایکوتیک دارای تداخلات فارماکودینامیکی بیشتری نسبت به تداخلات فارماکوکینتیکی می‌باشند. طی تجویز همزمان این داروها و داروهایی که دارای اثرات آرام‌بخش، بلوک گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ آنتی‌کولینرژیک و یا تیوریدازین و ریزاپیریدون که دارای اثرات شبه کینیدین می‌باشند، آثار این داروها، تشدید می‌یابد.

تداخلات فارماکوکینتیکی بسیاری گزارش شده است ولی هیچ کدام دارای آثار بالینی عمده‌ای نمی‌باشند.

## مصرف دوز بیش از حد (Overdoses)

مسمومیت با داروهای آنتی‌سایکوتیک به استثنای مزوریدازین و تیوریدازین (برخلاف ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای) به ندرت کشنده می‌باشد. در مجموع خواب‌آلودگی ایجاد شده، پس از یک دوره بینابینی از اضطراب به سمت کوما پیشرفت می‌نماید. ممکن است تحریک عصبی ـ عضلانی افزایش یافته و به تشنج بیانجامد. مردمک‌ها میوتیک بوده و رفلکس‌های عمقی تاندونی کاهش یافته است. هیپوتانسیون و هیپرترمی ایجاد می‌شود حال آن که ممکن است در مراحل بعدی تب بروز یابد. اثرات کشنده

1- Dysmorphogenesis

مزوریدازین و تیوریدازین باعث بروز تاکی‌آریتمی‌های بطنی می‌شود. بیماران دچار مسمومیت در ابتدا باید تحت درمان مرسوم "ABCD" (فصل ۵۸ را ببینید) و درمان‌های حمایتی قرار بگیرند. روش درمان مسمومیت با تیوریدازین و مروریدازین که با بروز آریتمی‌های قلبی همراه است، بسیار شبیه داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای می‌باشد (فصل ۳۰ را ببینید).

## روان‌درمانی و درمان‌شناختی

بیماران مبتلا به اسکیزوفرنی جهت اعمال روزانه و نیازمند حمایت می‌باشند. از جمله این اعمال به امور خانه، فعالیت‌های اجتماعی، رفت و آمد به مدرسه و دستیابی به سطوح مطلوب کار که از عهدهٔ انجام آن بر می‌آیند، می‌توان اشاره کرد. متأسفانه سرمایه‌گذاری جهت این جنبه‌های درمان، در سال‌های اخیر کاهش یافته است. کنترل فردی و خدمات درمانی از اجزایی حیاتی درمان بیماران اسکیزوفرنی می‌باشد که باید جهت این بیماران تأمین شود. بیمارانی که دچار اولین اپیزود بیماری می‌شوند، معمولاً نیاز به دریافت درمان‌ها و حمایت‌های بیشتری هستند چرا که اغلب بیماری خود را انکار می‌کنند و ظرفیت پذیرش درمان دارویی را از خود نشان نمی‌دهند.

## فواید و محدودیت‌های درمان دارویی

همان طور که در ابتدای این فصل بدان اشاره شد، داروهای آنتی‌سایکوتیک تأثیر بسزایی در درمان اختلالات روان‌پزشکی داشته‌اند. نخست آن که این داروها باعث شده‌اند اغلب این بیماران بجای بستری شدن طولانی به جامعه برگردند. چنین انتقالی برای اغلب بیماران، زندگی بهتر و انسانی‌تر و دارای محدودیت‌های کمتری را فراهم آورده است. و به بیانی دیگر تراژدی هستی بدون حمایت، به دست فراموشی سپرده شده است.

ثانیاً داروهای آنتی‌سایکوتیک به طور مشخص، تفکر در مورد بیماری‌های روان‌پزشکی را به طرف ماهیت بیولوژیک بیماری سوق داده‌اند چرا که تحقیقات انجام شده برپایه اثرات این داروها بر اسکیزوفرنی، تا حدی باعث روشن‌شدن زوایای فیزیولوژیک و فارماکولوژیک دستگاه اعصاب مرکزی نسبت به قبل شده است. هر چند با وجود تحقیقات بسیار زیادی که در زمینه اسکیزوفرنی انجام شده است، این اختلال همچنان به عنوان یک رمز و فاجعه برای هر فرد قلمداد می‌شود. در حالی که بیشتر بیماران اسکیزوفرنیک با مصرف این داروها، بهبودی نسبی می‌یابند ولی هیچ کدام کاملاً خوب نمی‌شوند.

## ■ لیتیم، داروهای تثبیت‌کننده خلق و سایر روش‌های درمانی اختلالات دوقطبی

اختلالات دوقطبی که اوایل با عنوان بیماری مانیا ـ دپرسیو، شناخته می‌شد، در اواخر قرن ۱۹ جزء گروهی از اختلالات سایکوتیک مجزا از اسکیزوفرنی طبقه‌بندی می‌شد. پیش از آن این دو اختلال اجزای یک طیف در نظر گرفته می‌شوند. جالب است که امروزه مطالعات و شواهد بار دیگر مؤید هم‌پوشانی این دو اختلال می‌باشند. این بدان معنا نیست که هیچ تفاوت عمده پاتوفیزیولوژی و یا دارودرمانی متفاوتی بین این دو گروه اختلال وجود ندارد. براساس معیارهای DSM-IV، این دو، بیماری‌های مجزایی طبقه‌بندی شده‌اند و تحقیقات جهت تعریف مشخصات این دو بیماری و مارکرهای بیولوژیک و ژنتیک آنها، ادامه دارد.

لیتیم نخستین دارویی بود که در درمان فاز مانیا اختلال دوقطبی مؤثر عمل کرد، ولی در تقسیم‌بندی داروهای آنتی‌سایکوتیک جای نمی‌گرفت. لیتم هیچ اثر شناخته شده‌ای در اسکیزوفرنی ندارد. لیتیم همچنان به عنوان درمان فاز حاد و همچنین جهت پیشگیری از عود اپیزودهای مانیا و افسردگی، کاربرد دارد.

سایر داروهای تثبیت‌کننده خلق[1] که همچنین دارای اثرات ضد تشنج نیز می‌باشند، کاربرد بیشتری نسبت به لیتیم پیدا کرده‌اند. از این میان می‌توان به **کاربامازپین** و **والپروئیک اسید** اشاره نمود که در درمان فاز حاد مانیا و پیشگیری از عود آن، مفید می‌باشند. **لاموتریژین** نیز جهت پیشگیری از عود، تأیید شده است. **گاباپنتین**، **اکس‌کاربامازپین** و **توپیرامات** نیز تا حدی جهت درمان اختلال دوقطبی تجویز می‌شوند هر چند هنوز چنین اندیکاسیونی جهت آنها از سوی سازمان غذا و دارو (FDA)، تأیید نشده است. **آری‌پیپرازیل**، **کلرپرومازین**، **الانزاپین**، **کوتیاپین**، **ریس‌پریدون** و **زیپراسیدون**، توسط FDA جهت درمان فاز مانیای اختلال دوقطبی تأیید شده‌اند. ترکیب الانزاپین با فلوکستین و همچنین کوتیاپین جهت درمان افسردگی دوقطبی، تأیید شده است.

## ماهیت اختلال خلقی دو قطبی

اختلال خلقی دوقطبی (مانیک ـ دپرسیو)، در حدود ۳-۱ درصد جمعیت بزرگسال را مبتلا می‌سازد. این اختلال ممکن است از سنین کودکی آغاز شود ولی اغلب در دهه سوم یا چهارم برای اولین بار تشخیص داده می‌شود. علایم کلیدی اختلال دوقطبی

---
1- Mood-stablizing drug

در فاز مانیا، هیجان، بیش‌فعالی، تکانشگری، مهار گسیختگی، خشونت، کاهش نیاز به خواب، بروز علایم سایکوتیک در بعضی (و نه همه بیماران) و اختلالات شناختی می‌باشد. افسردگی در اختلال دوقطبی، پدیده‌ای مشابه اختلال افسردگی اساسی می‌باشد که با تظاهرات کلیدی همچون خلق افسرده، تغییرات روزمره، اختلال خواب، اضطراب و در مواقعی علایم سایکوتیک، بروز می‌یابد. همچنین ممکن است علایم مخلوط مانیا ـ افسردگی دیده شود. بیماران مبتلا به اختلال دوقطبی در خطر بالای خودکشی قرار دارند.

توالی، تعداد و وخامت اپیزودهای مانیا و افسردگی، به میزان زیادی متغیر می‌باشد. علت این گونه نوسانات خلقی در اختلالات خلقی دو قطبی شناخته شده نمی‌باشد، هر چند، حدس بر این است که احتمالاً فعالیت کاته‌کولامین‌ها، افزایش یافته‌اند. داروهایی که این گونه فعالیت‌ها را می‌افزایند، باعث تشدید مانیا می‌شوند حال آن که داروهایی که فعالیت دوپامین یا نوراپی‌نفرین را می‌کاهند، باعث بهبود مانیا می‌شوند. ممکن است استیل کولین یا گلوتامات نیز در این امر دخیل باشند. ماهیت تغییرات ناگهانی خلقی از مانیا به افسردگی که توسط بعضی از بیماران تجربه شده است، دقیقاً مشخص نمی‌باشد. اختلال دو قطبی دارای زمینه قوی فامیلیال می‌باشد. مطالعات ژنتیکی انجام شده، حداقل ارتباط سه ژن واقع بر کروموزوم‌های مختلف را با این اختلال نشان داده‌اند و شواهد فراوانی از تأثیر عوامل ژنتیکی بر اختلال دوقطبی وجود دارد.

بسیاری از عوامل ژنتیکی که استعداد ابتلا به اختلال دوقطبی را افزایش می‌دهند، با اسکیزوفرنی نیز مشترک می‌باشند ولی به نظر می‌رسد ژن‌های مجزایی نیز در بروز هر کدام جداگانه نقش داشته باشند. مطالعات گسترده‌ای به بررسی ارتباطات ژنومی و اختلال دوقطبی سایکوتیک پرداخته‌اند، ارتباطاتی را با کروموزوم‌های 8p و 13q نشان داده‌اند. بسیاری از ژن‌ها ارتباطاتی را با اختلال دوقطبی همراه با تظاهرات سایکوتیک نشان داده‌اند، از این میان می‌توان به ژن دیسبیندین[1]، DAOA/G30، disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC-1) و نوروگولین ـ ۱ اشاره نمود.

## فارماکولوژی پایه لیتیم

نخستین کاربرد درمانی لیتیم به اواسط قرن ۱۹ و در درمان نقرس برمی‌گردد. لیتیم همچنین، دوره‌ای نسبتاً کوتاه به عنوان جانشین کلرید سدیم در بیماران مبتلا به فشارخون در دهه ۱۹۴۰ مصرف گردید که از آنجایی که تجویز آن بدون نظارت و مونیتورینگ، با سمیت بالایی همراه بود، مصرف آن ممنوع گردید. در سال ۱۹۴۹، فردی به نام Cade کشف کرد که لیتیم در درمان اختلال دوقطبی مفید است و وی با انجام کارآزمایی‌های بالینی، تأثیر مفید آن را به عنوان تک‌درمانی در فاز مانیا اختلال دوقطبی، اثبات نمود.

### فارماکوکینتیک

لیتیم یک کاتیون کوچک تک ظرفیتی می‌باشد که فارماکودینامیک آن در جدول ۵-۲۹ آورده شده است.

### فارماکودینامیک

با وجود تحقیقات قابل توجه، اساس بیوشیمیایی درمان‌های تثبیت‌کننده خلقی همچون لیتیم و تثبیت‌کننده‌های خلقی ضد تشنج، همچنان آشکار نمی‌باشد. لیتیم، مستقیماً دو مسیر پیام‌رسانی را مهار می‌کند. این دارو با تخلیه اینوزیتول داخل سلولی پیام‌رسانی اینوزیتول، بلوک کرده و همچنین گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ (GSK-3)، که یک پروتئین کیناز چندکاره می‌باشد

**جدول ۵-۲۹ فارماکوکینتیک لیتیم**

| | |
|---|---|
| جذب | تقریباً طی ۶ تا ۸ ساعت کامل می‌شود، حداکثر غلظت پلاسمایی بین ۳۰ دقیقه تا ۲ ساعت حاصل می‌شود. |
| انتشار | در حجم کلی آب بدن، ورود آهسته به کمپارتمان‌های داخل سلولی، حجم انتشار اولیه ۰/۵ لیتر بر کیلوگرم می‌باشدکه به ۰/۷ تا ۰/۹ لیتر بر کیلوگرم افزایش می‌یابد. مقداری از آن در استخوان‌ها جمع می‌شود. هیچ اتصال پروتئینی ندارد. |
| متابولیسم | هیچ |
| دفع | تقریباً به طور کامل در ادرار دفع می‌شود. کلیرانس لیتیم، حدود ۲۰٪ کراتی‌نین می‌باشد. نیمه عمر پلاسمایی آن ۲۰ ساعت است. |
| غلظت پلاسمایی هدف | ۱/۴-۰/۶ میلی‌اکی‌والان بر لیتر (mEq/L) |
| مقدار مصرف | ۰/۵ میلی‌اکی‌والان بر کیلوگرم به صورت روزانه و در دوزهای منقسم |

1- Dysbindin

را مهار می‌کند. GSK-3 یکی از اجزای چندین مسیر پیام‌رسانی متفاوت می‌باشد. از این جمله می‌توان به پیام‌رسانی از طریق انسولین/ فاکتور رشد شبه انسولین، پیام‌رسانی فاکتور نوروتروفیک مشتق مغزی (BDNF) و مسیر پیام‌رسانی Wnt اشاره نمود. همه اینها از مهار GSK-3، ناشی می‌شود. از برهمکنش آن با فاکتورهای رونویسی GSK-3 فسفوریلاتاز کاتئین ایجاد می‌شود. مسیرهایی که با این روش تسهیل می‌شوند در امر تنظیم متابولیسم انرژی دخالت دارند که با تأمین نوروپروتکنین، میزان انعطاف‌پذیری نورونی را افزایش می‌دهند.

مطالعاتی که جهت بررسی آنزیم پرولیل الیگوپپتیداز و ناقل میواینوزیتول سدیم انجام شده است، از نقش مکانیسم تخلیه اینوزیتول در فعالیت تثبیت‌کننده‌های خلق، حمایت می‌کند. اسید والپروئیک می‌تواند به گونه‌ای غیرمستقیم فعالیت GSK-3 را کاهش و رونویسی ژن از خلال مهار هیستون داستیلاز را تنظیم افزایشی نماید. اسید والپروئیک، همچنین پیام‌رسانی اینوزیتول را از طریق مکانیسم تخلیه اینوزیتول، مهار می‌کند. هیچگونه شواهدی از مهار GSK-3 توسط کاربامازپین، یک داروی ضد تشنج ثانویه و تثبیت کننده خلق، وجود ندارد. در مقابل همانگونه که در مورد لیتیم و اسید والپروئیک گفته شد، این دارو، با مکانیسم تخلیه اینوزیتول، مورفولوژی نورونی را تغییر می‌دهد. داروهای تثبیت کننده خلقی، همچنین دارای اثرات غیرمستقیم بر نوروترانسمیترها و رهاسازی آنها می‌باشند.

### A. تأثیر بر الکترولیت‌ها و انتقالات یونی

لیتیم دارای خواص بسیار مشابهی با سدیم می‌باشد. این یون می‌تواند جایگزین سدیم در تولید پتانسیل عمل و جابجایی $Na^+$-$Na^+$ در طول غشا شود. لیتیم فرآیندهای بعدی را مهار می‌کند، بدین معنا که پس از ورود لیتیم به بدن، به تدریج جابجایی $Li^+$-$Na^+$، آهسته می‌شود. غلظت‌های درمانی لیتیم (حدود ۱ میلی‌مول بر لیتر)، جابجایی $Na^+/Ca^{2+}$ یا پمپ $Na^+/K^+$ ATPase را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد.

### B. تأثیر بر پیامبرهای ثانویه

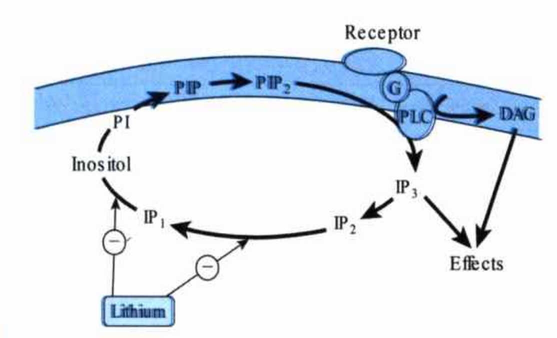
بعضی از آنزیم‌هایی که تحت اثر لیتیم قرار می‌گیرند، در جدول ۶-۲۹ آورده شده‌اند. یکی از شناخته‌شده‌ترین اثرات لیتیم، تأثیر آن بر اینوزیتول فسفاتاز می‌باشد. مطالعات اولیه انجام شده مؤید تأثیر لیتیم در تغییر سطوح اینوزیتول فسفاتاز در مغز بوده است ولی اهمیت این تغییرات تا زمان کشف نقش اینوزیتول -۱، ۴، ۵ تری‌فسفات ($IP_3$) و دی اسیل گلیسرول (DAG) به عنوان پیامبر ثانویه درک نشده بود. همان طور که در فصل ۲ شرح داده شده است، اینوزیتول تری‌فسفات و دی‌اسیل گلیسرول دو پیامبر ثانویه عمده انتقالات آدرنرژیک آلفا و موسکارینی محسوب می‌شوند. لیتیم اینوزیتول مونوفسفات (IMPase) و سایر آنزیم‌های مؤثر در چرخه طبیعی فسفواینوزیتیدهای غشایی از جمله مرحله تبدیل $IP_2$ اینوزیتول دی‌فسفات به $IP_1$ (اینوزیتول مونوفسفات) و تبدیل $IP_1$ به اینوزیتول را مهار می‌کند (شکل ۴-۲۹). چنین مهاری باعث تخلیه اینوزیتول آزاد و نهایتاً فسفاتیدیل اینوزیتول، ۴، ۵، بی‌فسفات ($PIP_2$)، پیش‌ساز غشایی $IP_3$ و DAG، می‌شود. با گذشت زمان اثرات ناقل‌ها روی سلول متناسب با مقدار فعالیت، راه‌های وابسته به $PIP_2$ کاهش می‌یابد. قبل از درمان، چنین فعالیت‌هایی ممکن است طی مانیا افزایش یافته باشد، بنابراین لیتیم قادر به دپرسیون انتخابی مسیرهای بیش فعال می‌باشد.

**جدول ۶-۲۹ آنزیم‌های متأثر از غلظت‌های درمانی لیتیم**

| آنزیم | عمل آنزیم؛ نقش لیتیم |
|---|---|
| اینوزیتول مونوفسفاتاز | آنزیم محدودکننده سرعت در چرخه اینوزیتول؛ مهار آن به وسیله لیتیم باعث تخلیه پیش ماده ضروری جهت ساخت $IP_3$ می‌شود (رجوع به شکل ۴-۲۹) |
| اینوزیتول پلی فسفات -۱- فسفاتاز | آنزیم دیگری در چرخه اینوزیتول، مهار آن به وسیله لیتیم باعث تخلیه پیش ماده ضروری جهت ساخت $IP_3$ می‌شود (رجوع به شکل ۴-۲۹) |
| بی‌فسفات نوکلئوتیداز | دخیل در تولید AMP؛ به وسیله لیتیم مهار می‌شود، احتمالاً در جریان ایجاد دیابت بی‌مزه نفروژنیک ناشی از لیتیم، این آنزیم، هدف می‌باشد. |
| فروکتوز ۱و۶- بی‌فسفاتاز | دخیل درگلوکونئوژنز؛ تأثیر ناشی از مهار آن توسط لیتیم، آشکار نمی‌باشد. |
| فسفوگلوکوموتاز | دخیل در گلیکونئوژنز، تأثیر ناشی از مهار آن توسط لیتیم آشکار نمی‌باشد. |
| گلیکوژن سنتتاز کیناز -۳ | آنزیم ساختاری فعال که به نظر می‌رسد فرآیند نوروتروفیک و نوروپروتکتیو را مهار نماید؛ به وسیله سیستم مهار می‌شود. |

AMP= آدنوزین مونوفسفات؛ $IP_3$= اینوزیتول ۱، ۴و۵- تری‌فسفات.

مطالعات انجام شده جهت بررسی اثرات نورآدرنرژیک در بافت مغزی ایزوله، مؤید آن است که لیتیم قادر به مهار آدنیلیل سیکلاز حساس به نوراپی‌نفرین می‌باشد. چنین خاصیتی قادر به




**شکل ۴-۲۹.** اثر لیتیم بر سیستم پیامبر ثانویه $IP_3$ (اینوزیتول تری‌فسفات) و DAG (دی‌اسیل گلیسرول). شکل نمایی شماتیک از غشأ سیناپسی یک نورون را نشان می‌دهد. ($PIP_2$= فسفاتیدیل اینوزیتول -۴، ۵- بی‌فسفات، PLC= فسفولیپاز C ، G، پروتئین جفت شونده، effects: فعال نمودن پروتئین کیناز C، به حرکت واداشتن یون کلسیم داخل سلولی، ...) لیتیم با مهار چرخه پیش ماده‌های اینوزیتول، احتمالاً باعث تخلیه ذخایر پیامبر ثانویه $PIP_2$ و به دنبال آن کاهش رهاسازی $IP_3$ و DAG می‌شود. لیتیم احتمالاً به وسیله مکانیسم‌های دیگری نیز عمل می‌نماید.

توجیه اثرات ضدافسردگی و ضد مانیا لیتیم نیز می‌باشد. ارتباط این اثرات با اثرات لیتیم بر مکانیسم‌های $IP_3$ هنوز روشن نشده است. به نظر می‌رسد، فعالیت این مسیرها، طی اپیزود مانیا، به وضوح افزایش یابد. درمان با لیتیم احتمالاً باعث کاهش فعالیت این مدارها می‌شود.

از آن جا که لیتیم قادر است سیستم‌های پیامبر ثانویه هر دو مسیر فعالسازی آدنیل سیکلاز و فسفواینوزیتول را تحت تأثیر قرار دهد، دور از انتظار نخواهد بود اگر بر G پروتئین‌ها نیز تأثیرگذار باشد. مطالعات بسیاری معتقدند که لیتیم باعث جداشدن گیرنده‌ها از G پروتئین‌های جفت شده می‌گردد. در واقع دو عارضه جانبی شایع لیتیم، پلی‌اوری و هیپوتیروئیدیسم تحت بالینی، احتمالاً ناشی از جداشدن گیرنده‌های وازوپرسین و هورمون تحریک‌کننده تیروئید (TSH) از G پروتئین‌های مربوطه، می‌باشد.

عمده‌ترین فرضیه کارایی که در حال حاضر مکانیسم عملکردی لیتیم را توجیه می‌نماید، اثرات آن بر چرخه فسفواینوزیتول می‌باشد که منجر به کاهش نسبی و زودهنگام میواینوزیتول در مغز انسان می‌شود. این اثر اولین مرحله در ایجاد آبشاری از تغییرات داخل سلولی می‌باشد. همچنین ممکن است تأثیر آن بر ایزوفرمی خاص از پروتئین کیناز C نیز در این زمینه دخیل باشد. تغییرات سیگنال‌دهنده با واسطه پروتئین کیناز C، باعث تغییر رونویسی ژن‌ها و تولید پروتئین‌هایی می‌شود که در ایجاد وقایع نوروپلاستیک طولانی مدت مؤثر هستند و باعث تثبیت طولانی مدت خلق می‌شوند.

# فارماکولوژی بالینی لیتیم

## اختلال خلقی دو قطبی

تا اواخر سال ۱۹۹۰، توافق همگانی در به کارگیری کربنات لیتیم به عنوان درمان ارجح اختلال دو قطبی خصوصاً در فاز مانیا، وجود داشته است. با تأیید داروهای دیگر چون والپرووات، آری‌پیپرازول، الانزاپین، و کوئیتیاپین، زیپراسیدون به همین منظور، در حال حاضر درصد کمی از بیماران مبتلا به اختلال دو قطبی، لیتیم دریافت می‌دارند. شروع اثر آهسته لیتیم که نیاز به تجویز همزمان داروهای آنتی‌سایکوتیک یا بنزودیازپین‌های قدرتمند را به وجود می‌آورد، عامل دیگری بر تشدید روگردانی از این دارو بوده است. میزان بهبود از فاز مانیک اختلال دو قطبی، نسبتاً بالا و حدود ۸۰ درصد می‌باشد ولی این میزان در بیمارانی که نیازمند بستری در بیمارستان می‌شوند به مراتب پایین‌تر است. وضعیت مشابهی نیز در مورد درمان نگهدارنده مشاهده می‌شود که میزان بهبودی در حدود ۶۰ درصد بوده و در افراد دچار بیماری شدیدتر، از این میزان نیز کمتر است. چنین نتایجی منجر به تجویز ترکیبی از چند دارو جهت درمان موارد شدیدتر شده است. با کنترل مانیا، داروی آنتی‌سایکوتیک قطع می‌شود و لیتیم و بنزودیازپین به عنوان درمان نگهدارنده، ادامه می‌یابند.

طی فاز دپرسیو اختلال دو قطبی، اغلب نیاز به تجویز همزمان یک ضد سایکوز نظیر کوئیتیاپین و لوراسیدون وجود دارد. داروهای ضد افسردگی کاربرد کاملی نداشته و ممکن است اثر پایدار نداشته باشد. داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای باعث تشدید مانیا و تسریع دوره‌های نوسان خلقی می‌شوند. اگر چه در بسیاری از بیماران نیز چنین اثراتی دیده نشده است. به‌طور مشابه SNRI نسبت به سایر ضدافسردگی‌ها بیشتر موجب بروز اثرات مانیایی می‌شوند (فصل ۳۰ را ببینید). مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین به احتمال کمتری باعث القاء مانیا می‌شوند ولی ممکن است، اثرات محدودی نیز داشته باشند. بوپروپیون[1] اثرات نسبتاً مناسبی داشته است ولی همچون داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای باعث بروز مانیا در دوزهای بالاتر می‌شود.

---
1- Bupropion

همان‌طور که اخیراً در مطالعه‌ای کنترل شده مشخص شده است، داروی ضد تشنج لاموتریژین[1]، در بسیاری از بیماران مبتلا به افسردگی دو قطبی مؤثر می‌باشند. برای بعضی از بیماران ممکن است یک مهارکننده مونوآمین اکسیداز قدیمی، درمان انتخابی ضد افسردگی قلمداد شود. کوئیتیاپین و ترکیب الانزاپین با فلوکستین برای درمان افسردگی دوقطبی به تأیید رسیده است.

برخلاف داروهای آنتی‌سایکوتیک یا ضد افسردگی، که از تأثیرات متعددی در دستگاه اعصاب مرکزی یا اتونوم برخوردار هستند، غلظت‌های درمانی یون لیتیم، تنها دارای اثرات خفیف بلوک‌کنندگی اتونوم و یا برخی اثرات فعال‌کننده یا آرام‌بخش هستند اگرچه می‌تواند باعث ایجاد حالاتی چون تهوع و ترمور شود. مهم‌ترین نکته آن است که به‌کارگیری لیتیم به عنوان یک داروی پیشگیری‌کننده قادر به مهار بروز مانیا و افسردگی می‌باشد. بسیاری از کارشناسان معتقدند ورود انبوه داروهای قدرتمندتر (و احتمالاً پرعارضه‌تر) به بازار به طور غیرمناسبی باعث جایگزینی لیتیم با این داروها شده است که در بسیاری از بیماران سودمند نمی‌باشد. لیتیم همچنین در بررسی‌های اثرات ضد افسردگی در افسردگی ماژور حاد در بیمارانی که به مونوتراپی پاسخ نداده‌اند، بهتر تأثیر می‌گذارد. به همین منظور غلظت لیتیم در درمان محدوده توصیه شده برای بیماری دوقطبی به نظر می‌رسد که کافی باشد.

## سایر کاربردها

**افسردگی درونزاد عودکننده**[2] با الگویی دوره‌ای، توسط لیتیم و یا ایمی‌پرامین قابل کنترل است و هر دو دارو در مقایسه با دارونما، نتایج بهتری را نشان داده‌اند. لیتیم همچنین در بررسی اثرات ضد افسردگی ماژور حاد در بیمارانی که به مونوتراپی پاسخ نداده‌اند، بهتر تأثیر می‌گذارد. به همین منظور غلظت لیتیم در درمان محدوده توصیه شده برای بیماری دوقطبی به نظر می‌رسد که کافی باشد.

**اختلال اسکیزوافکتیو**، وضعیتی است که دارای جزء خلقی می‌باشد و علائم آن مخلوطی از علائم اسکیزوفرنی به همراه افسردگی یا هیجان می‌باشد. این گونه اختلالات نیز توسط داروهای آنتی‌سایکوتیک به تنهایی یا در ترکیب با لیتیم مورد درمان قرار می‌گیرند. در صورت حضور افسردگی، چندین نوع داروی ضد افسردگی نیز اضافه می‌شود.

تجویز لیتیم به‌تنهایی، به‌ندرت در درمان **اسکیزوفرنی** موفق بوده است، ولی افزودن آن به داروهای آنتی‌سایکوتیک در بهبود موارد مقاوم به درمان مؤثر بوده است. افزودن کاربامازپین به داروهای آنتی‌سایکوتیک نیز اثرات مفیدی را از خود نشان داده است.

## پایش درمان

پزشکان جهت تعیین دوز مورد نیاز جهت درمان رضایت‌بخش حمله حاد مانیا و تنظیم دوز نگهدارنده، از اندازه‌گیری غلظت‌های سرمی لیتیم استفاده می‌نمایند. این اندازه‌گیری‌ها، همیشه ۱۰ تا ۱۲ ساعت پس از آخرین دوز مصرفی دارو انجام می‌شود بنابراین تمامی اطلاعات موجود در متون دارویی، براساس این فاصله زمانی صورت پذیرفته است.

اولین اندازه‌گیری غلظت سرمی باید در حدود ۵ روز پس از شروع درمان صورت پذیرد و این همان زمانی است که انتظار می‌رود، سطح ثابتی از دارو ایجاد شده باشد. در صورتی که پاسخ بالینی، تغییری در دوزدارو را ایجاب نماید، یک محاسبه ساده (مقدار دوز فعلی ضربدر سطح خونی مطلوب تقسیم بر سطح خونی فعلی)، سطح خونی دلخواه را به دست می‌دهد. غلظت سرمی دارو ۵ روز پس از تجویز دارو با دوز جدید، مجدداً اندازه‌گیری می‌شود تا سرانجام غلظت مطلوب حاصل شود. وقتی غلظت مطلوب حاصل شد، می‌توان غلظت‌ها را در فواصل زمانی طولانی‌تری اندازه‌گیری نمود مگر آن که یک بیماری یا مصرف یک داروی جدید، برنامه درمانی را برهم زند.

## درمان نگهدارنده

تصمیم درباره استفاده از لیتیم به عنوان یک درمان **پیشگیری‌کننده**[3] به عوامل متعددی بستگی دارد. تواتر و شدت اپی‌زودهای قبلی، مسیر رو به پیشرفت بیماری و تمایل بیمار به پیروی از یک برنامه درمانی نگهدارنده به مدت نامحدود. بیماران با سابقه سیکل خلقی ۲ بار یا بیشتر یا هر کدام از اختلالات دوقطبی I، مشخص شده است که احتمالاً می‌توانند کاندید درمان نگهدارنده باشند. شواهدی نشان می‌دهند هر کدام از سیکل‌های راجعه دوقطبی ممکن است آسیب‌هایی را ایجاد نموده و پیش‌آگهی‌های بدی در بیماران ایجاد کنند. بنابراین یک توافق جامعی بین کارشناسان وجود دارد که نشان‌دهنده این است که درمان نگهدارنده هرچه زودتر (به منظور پیشگیری از عوارض) آغاز شود. اگر چه این اختلال در بعضی از بیماران با سطوح سرمی نگهدارنده لیتیم ۰/۶mEq/L تحت کنترل می‌باشد ولی بهترین نتایج با تجویز سطوح بالاتر دارو همچون ۰/۹mEq/L، حاصل شده است.

## تداخلات دارویی

کلیرانس کلیوی لیتیم با تجویز دیورتیک‌ها (همچون تیازیدها)، به

1- Lamotrigine
2- Recurrent endogenous depression
3- Prophylatic treatment

میزان ۲۵ درصد کاهش می‌یابد و به همین دلیل در صورت تجویز همزمان این داروها باید دوز لیتیم کاهش یابد. همچنین در صورت تجویز بسیاری از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی جدیدتر (که سنتز پروستاگلاندین‌ها را مهار می‌نمایند) نیز چنین کاهشی در کلیرانس کراتی‌نین گزارش شده است. تجویز همزمان تمامی داروهای نورولپتیک ارزیابی شده تا به امروز، احتمالاً به جز کلوزاپین و داروهای نامعمول آنتی‌سایکوتیک جَدیدتر، به همراه لیتیم باعث بروز سندرم اکستراپیرامیدال شدیدتری می‌شود.

## عوارض جانبی و مشکلات

بسیاری از عوارض جانبی لیتیم، در فواصل متفاوتی پس از شروع مصرف لیتیم ممکن است بروز یابد. بعضی از آنها بی‌ضرر می‌باشند ولی مهم آن است که در مورد آثار نامطلوبی که نشانه‌هایی از واکنش‌های توکسیک جدی را گوشزد می‌نمایند، هوشیار باشیم.

### A. عوارض جانبی عصبی و روانی

**ترمور**، یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از درمان لیتیم می‌باشد و حین درمان با دوزهای معمول درمانی نیز اتفاق می‌افتد. پروپرانولول و اتنولول که در موارد ترمورهای ذاتی مؤثر می‌باشند، در تسکین ترمورهای ناشی از لیتیم نیز مؤثر می‌باشند. از سایر اختلالات نورولوژیک گزارش شده، می‌توان به کره آتتوز، افزایش فعالیت حرکتی، آتاکسی، اختلال تکلم و آفازیا، اشاره نمود. از جمله عوارض روانی ناشی از مقادیر بالای دارو، می‌توان، اغتشاش ذهن و انزواطلبی را نام برد. ظهور هرگونه علامت یا نشانه جدید عصبی یا روانی، اندیکاسیون قطعی، توقف موقت درمان با لیتیم و کنترل دقیق سطح سرمی می‌باشد.

### B. کاهش فعالیت تیروئید

لیتیم، احتمالاً باعث کاهش فعالیت تیروئید در اکثر بیمارانی می‌شود که در معرض دارو قرار داشته‌اند ولی چنین تأثیری قابل برگشت و غیر پیشرونده می‌باشد. در تعداد کمی از بیماران، غده تیروئید بزرگ می‌شود و در تعداد کمی نیز علائم هیپوتیروئیدی ظهور می‌یابد. اگر چه انجام آزمون‌های تیروئیدی در ابتدای درمان و کنترل منظم عملکرد تیروئید پیشنهاد می‌شود ولی این کار چندان مقرون به صرفه نمی‌باشد. با این وجود، ارزیابی غلظت سرمی TSH هر ۶ تا ۱۲ ماه، عملی محتاطانه می‌باشد.

### C. دیابت بی‌مزه نفروژنیک و سایر عوارض کلیوی

پرنوشی و پرادراری از عوارض شایع و برگشت‌پذیر حین درمان با دوزهای درمانی لیتیم می‌باشند. اساس فیزیولوژیک چنین ضایعه‌ای، کاهش پاسخ به هورمون آنتی‌دیورتیک (دیابت بی‌مزه نفروژنیک) می‌باشد. دیابت بی‌مزه ناشی از لیتیم، نسبت به وازوپرسین مقاوم‌تر است ولی به آمیلوراید[1]، پاسخ می‌دهد.

مقالات بسیاری درباره سایر اقسام درگیری کلیوی طی درمان‌های طولانی مدت لیتیم منتشر شده است. از جمله این اختلالات می‌توان به نفریت بینابینی مزمن و گلومرولوپاتی با تغییر ناچیز همراه با سندرم نفروتیک، اشاره نمود. مواردی از کاهش فیلتراسیون گلومرولی ناشی از لیتیم گزارش شده است ولی هیچ نمونه‌ای از ازوتمی مشخص یا نارسایی کلیه وجود نداشته است.

بیمارانی که لیتیم دریافت می‌دارند، باید از کم آبی اجتناب نمایند چرا که باعث افزایش غلظت لیتیم در ادرار می‌شود. با انجام آزمون‌های منظم کلیوی می‌توان از چگونگی تغییرات احتمالی عملکرد کلیوی آگاه شد.

### D. ادم

ادم یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی درمان با لیتیم است و احتمالاً ناشی از اثرات لیتیم بر احتباس سدیم می‌باشد. اگر چه ادم باعث افزایش وزن این بیماران می‌شود ولی احتباس آب به تنهایی، توجیه‌کننده افزایش وزن در حداقل ۳۰٪ بیماران نمی‌باشد.

### E. عوارض قلبی

سندرم برادی‌کاردی ـ تاکی‌کاردی (سینوس بیمار)، اندیکاسیون قطعی توقف دارو می‌باشد، چرا که لیتیم در نهایت باعث ایست فعالیت گره سینوسی می‌شود. در ECG اغلب مسطح‌شدن موج T مشاهده می‌شود ولی اهمیت آن چندان مشخص نمی‌باشد.

### F. مصرف حین حاملگی

کلیرانس کلیوی لیتیم طی حاملگی افزایش می‌یابد و بلافاصله پس از زایمان به سطوح اولیه باز می‌گردد. بیماری که طی حاملگی سطوح خونی لیتیم در وی در محدوده طبیعی قرار داشته است، با ختم حاملگی ممکن است دچار مسمومیت با لیتیم گردد. بنابراین کنترل دقیق دوز دریافتی لیتیم در این دوران ضروری می‌باشد. غلظت لیتیم در شیر مادر، یک‌سوم تا یک‌دوم غلظت

1- Amiloride

آن در سرم مادر می‌باشد که طی شیردهی این میزان به نوزاد منتقل می‌شود. از جمله علائم مسمومیت با لیتیم در نوزاد، می‌توان به لتارژی، سیانوز و رفلکس‌های ضعیف مورو[1] و مکیدن و احتمالاً هپاتومگالی اشاره نمود.

مسأله بدشکلی‌های (دیس‌مورفیسم) القا شده توسط لیتیم هنوز قطعی نشده است. مطالعات پیشین مؤید افزایش بروز آنومالی‌های قلبی به ویژه آنومالی ابشتاین[2] در نوزادان در معرض لیتیم بوده است که در جدول ۱-۵۹ این کتاب نیز به آن اشاره شده است. با این وجود، مطالعاتی که جدیدتر انجام شده‌اند، معتقدند خطر بروز آنومالی‌های ناشی از لیتیم، بسیار کم می‌باشد. مطالعات بیشتری جهت روشن‌شدن زوایای پنهان این حوزه، مورد نیاز می‌باشد.

### G. عوارض جانبی متفرقه

در مراحل اولیه درمان با لیتیم، بثورات جلدی شبه آکنه گذرا مشاهده شده است. بعضی از آنها با قطع موقت درمان، بهبود یافته و با شروع مجدد درمان، عود نمی‌کنند. فولیکولیت، اهمیت کمتری دارد و احتمال بروز آن بیشتر است. لکوسیتوپنی عارضه‌ای است که اغلب طی درمان با لیتیم وجود دارد و احتمالاً ناشی از اثر مستقیم لیتیم بر ساخت لکوسیت‌ها می‌باشد تا افزایش حرکت لکوسیت‌ها از ذخایر موجود در حاشیه عروق. امروزه چنین عارضه‌ای در بیماران دچار شمارش لکوسیتی پایین، از تأثیرات درمان تلقی می‌گردد.

## مصرف بیش از حد دارو

مصرف بیش از حد دارو طی درمان، بیش از مواردی دیده می‌شود که دارو عمدتاً به صورت تصادفی، به میزان زیاد مصرف می‌شود. مسمومیت درمانی با لیتیم، معمولاً ناشی از تجمع لیتیم به سبب تغییر در وضعیت بیمار می‌باشد. تغییراتی چون کاهش سطح سدیم سرم، استفاده از دیورتیک‌ها، تغییر عملکرد کلیه و یا حاملگی. از آنجایی که لیتیم موجود در بافت‌ها قبلاً با لیتیم خون به حالت تعادل رسیده است، معمولاً غلظت لیتیم تا حد مسمومیت افزایش نمی‌یابد. مقادیر بیش از ۲mEq/L باید به عنوان مسمومیت‌های دارویی احتمالی، تلقی شود. از آن جایی که یون لیتیم، یونی کوچک می‌باشد، به راحتی توسط دیالیز از بدن پاک می‌شود. هر دو نوع دیالیز صفاقی و همودیالیز سودمند هستند هر چند روش ارجح همودیالیز می‌باشد.

## والپروئیک اسید

والپروئیک اسید (والپروات) که به تفصیل به عنوان یک داروی ضد صرع در فصل ۲۴ مورد بحث قرار گرفته است، امروزه در ایالات متحده به طور شایع اندیکاسیونی مشابه لیتیم یافته است (گاباپنتین در این زمینه، مؤثر نمی‌باشد و مکانیسم عمل والپروات نیز شناخته شده نیست). در مجموع، والپروئیک اسید کارایی یکسانی همچون لیتیم طی هفته‌های اول درمان نشان می‌دهد. همچنین والپروات در بعضی از بیمارانی که پاسخی به لیتیم نداده‌اند، نیز مؤثر می‌باشد. برای مثال حالت‌های مخلوط یا سیکل‌های سریع دوقطبی ممکن است در برخی بیماران پاسخ‌دهی بیشتری از والپروات داشته باشند تا به لیتیم. علاوه براین عوارض جانبی آن به گونه‌ای است که اجازه افزایش دوز سریع طی چند روز جهت رسیدن به سطوح درمانی را امکان‌پذیر می‌سازد و تنها در مواردی بروز تهوع، عامل محدودکننده بوده است. دوز شروع این دارو ۷۵۰mg روزانه است که به سرعت به میزان ۱۵۰۰ تا ۲۰۰۰ میلی‌گرم روزانه (حداکثر دوز توصیه شده ۶۰mg روزانه بر وزن فرد می‌باشد) افزایش می‌یابد.

ترکیب والپروئیک اسید و سایر داروهای سایکوتروپیک مورد استفاده در مراحل مختلف اختلال دو قطبی، به خوبی قابل تحمل می‌باشد. والپروئیک اسید در حال حاضر خط اول درمان مانیا محسوب می‌شود هر چند معلوم نیست که آیا همچون لیتیم طی درمان نگهدارنده نیز در گروه‌هایی از بیماران مفید خواهد بود یا خیر. بسیاری از پزشکان اعتقاد دارند که والپروئیک همراه با لیتیم باید در بیمارانی که به هر کدام از این داروها به تنهایی پاسخ مناسبی نمی‌دهند، به کار گرفته شود.

## کاربامازپین

کاربامازپین، داروی آلترناتیو منطقی لیتیم است هنگامی که اثرات مطلوب لیتیم مشاهده نشود. به هر حال تداخل فارماکوکینیکی کاربامازپین و تمایل آن در القای متابولیسم CYP3A4 مصرف آن را به همراه سایر داروهای مورد مصرف دوقطبی با دشواری مواجهه نموده است. مکانیسم اثر کاربامازپین مشخص نمی‌باشد. کاربامازپین در درمان مانیای حاد و همچنین درمان پیگشیرانه کاربرد دارد. عوارض جانبی آن (در فصل ۲۴ بحث شده است) بیشتر از لیتیم نبوده و گاهی از عوارض ناشی از لیتیم نیز کمتر می‌باشد. کاربامازپین ممکن است به تنهایی یا در موارد

1- Moro
2- Ebstein's anomaly

عودکننده همراه با لیتیم و یا در موارد نادری همراه با والپروت، تجویز گردد.

کاربرد کاربامازپین به عنوان یک تثبیت‌کننده خلقی مشابه کاربرد آن به عنوان یک داروی ضدصرع می‌باشد (فصل ۲۴ را ببینید). دوز شروع آن معمولاً ۲۰۰ میلی‌گرم و دو بار در روز می‌باشد در صورت نیاز افزایش می‌یابد. دوز نگهدارنده مشابه دوزی است که در درمان تشنج به کار گرفته می‌شود، یعنی ۸۰۰ تا ۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه. غلظت پلاسمایی مطلوب بین ۳ تا ۱۴ میلی‌گرم بر لیتر می‌باشد و هیچ محدوده درمانی مدونی در این زمینه تعریف نشده است. از جمله عوارض جانبی واضح کاربامازپین در دوزهای ضد تشنج را می‌توان به دیسکرازی‌های خونی اشاره کرد ولی به نظر می‌رسد استفاده از آن به عنوان یک داروی تثبیت‌کننده خلقی، چنین عوارضی در پی نداشته باشد. مسمومیت با کاربامازپین یک اورژانس طبی مهم می‌باشد و باید همچون موارد مسمومیت با داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای با آن رفتار نمود (فصل ۵۸ را ببینید).

## سایر داروها

لاموتریژین به عنوان درمان نگهدارنده در درمان اختلالات دوقطبی کاربرد دارد. اگرچه این دارو در درمان فاز حاد مانیا کاربرد ندارد اما به نظر می‌رسد در جلوگیری از دوره افسردگی که به دنبال آن فاز مانیا به وقوع می‌پیوندد (در اختلالات دو قطبی) مؤثر باشد. شماری از داروهای جدیدتر در مراحل تحقیقاتی جهت افسردگی اختلال دوقطبی به سر می‌برند که از این میان می‌توان به ریلوزول[1]، دارویی محافظت‌کننده عصبی که جهت مصرف در آمیوتروفیک لترال اسکلروزیس[2] تأیید شده است؛ کتامین، یک آنتاگونیست غیررقابتی NMDA، دارویی که پیش از این شرح داده شد و جهت مدل‌سازی اسکیزوفرنی ولی از طریق افزایش فعالیت از طریق گیرنده‌های AMP به کار گرفته می‌شود و همچنین داروهای تقویت‌کننده گیرنده AMPA، اشاره نمود.

### پاسخ مطالعه مورد

اسیکزوفرنی با از هم گسیختگی در فرآیند تفکر و پاسخ به احساسات مشخص می‌شود. علائم آن معمولاً شامل توهمات شنوایی پارانوئید یا توهم، تکلم نامفهوم و تفکرات به هم ریخته و اختلالات شغلی و اجتماعی می‌باشد. در بسیاری از بیماران داروهای تیپیک (مثلاً هالوپریدول) و آتیپیک (رسپریدون) از کارآئی برابری در درمان علائم مثبت برخوردارند. داروهای آتیپیک اغلب در درمان علائم منفی و اختلالات شناختی مؤثرتر بوده و خطرات کمی را از جهت بروز هایپرپرولاکتینمی و دیس‌کینزی تأخیری ایجاد می‌کنند. سایر کاربردهای داروهای آنتی‌سایکوتیک انتخاب شده شامل اختلالات دوقطبی، سرکوب علائم سایکوتیک، سندرم تورت، اختلالات رفتاری در بیماران مبتلا به آلزایمر و در مورد داروهای قدیمی‌تر (برای مثال کلرپرومازین) درمان تهوع و خارش می‌باشد.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ANTIPSYCHOTIC AGENTS** | |
| Aripiprazole | Abilify |
| Asenapine | Saphris |
| Chlorpromazine | Generic, Thorazine |
| Clozapine | Generic, Clozaril, others |
| Fluphenazine | Generic |
| Fluphenazine decanoate | Generic, Prolixin decanoate) |
| Haloperidol | Generic, Haldol |
| Haloperidol ester | Haldol Decanoate |
| Loxapine | Adasuve |
| Lurasidone | Latuda |
| Molindone | Moban |
| Olanzapine | Generic, Zyprexa |
| Paliperidone | Invega |
| Perphenazine | Generic, Trilafon |
| Pimozide | Orap |
| Prochlorperazine | Generic, Compazine |
| Quetiapine | Generic, Seroquel |
| Risperidone | Generic, Risperdal |
| Thioridazine | Generic, Mellaril |
| Thiothixene | Generic, Navane |
| Trifluoperazine | Generic, Stelazine |
| Ziprasidone | Generic, Geodon |
| **MOOD STABILIZERS** | |
| Carbamazepine | Generic, Tegretol |
| Divalproex | Generic, Depakote |
| Lamotrigine | Generic, Lamictal |
| Lithium carbonate | Generic, Eskalith |
| Topiramate | Generic, Topamax |
| Valproic acid | Generic, Depakene |

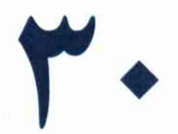
2- Amyotrophic lateral sclerosis

خلاصه: داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم

| زیر گروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **فنوتیازین‌ها** | | | | |
| • کلروپرومازین<br>• فلوفنازین<br>• تیوریدازین<br>**تیوگزانتین‌ها**<br>• تیوتیکسن | بلوک گیرنده‌های $D_2$ >> گیرنده‌های $5HT_{2A}$ | بلوک گیرنده $\alpha$ (فلوفنازین)، بلوک گیرنده موسکارینی (M) (به ویژه کلرپرومازین و تیوریدازین)، بلوک گیرنده $H_1$ (کلرپرومازین، تیوتیکسن). تضعیف CNS (آرامش‌بخشی)، کاهش آستانه تشنج، طولانی‌کردن QT (تیوریدازین). | روان‌پزشکی: اسکیزوفرنی (تسکین علایم مثبت)، اختلال دوقطبی (فاز مانیک) غیر روان‌پزشکی: ضد تهوع، آرامش‌بخشی پیش از جراحی (پرومتازین)، خارش | خوراکی و اشکال تزریقی، نیمه عمر طولانی با حذف وابسته به متابولیسم. سمیت ناشی از اثر بر گیرنده‌های $\alpha$ و M. مهار گیرنده‌های دوپامینرژیک که ممکن است منجر به آکاتیزی، دیس‌تونی، علایم پارکینسونیسم، دیس‌کینزی تأخیری و هیپرپرولاکتینمی |
| **بوتیروفنون‌ها** | | | | |
| • هالوپریدول | بلوک گیرنده‌های $D_2$ >> گیرنده‌های $5HT_{2A}$ | بعضی اثرات مهاری بر $\alpha$ ولی دارای اثرات بلوک کننده ضعیف گیرنده M و آرامش‌بخشی بسیار کمتر نسبت به فنوتیازین‌ها می‌باشد. | اسکیزوفرنی (تسکین علایم مثبت)، اختلالات دوقطبی (فاز مانیک)، کره هانتینگتون، سندرم تورت | اشکال خوراکی و تزریقی با حذف وابسته به متابولیسم. سمیت: اختلال عملکرد اکستراپیرامیدال مهم‌ترین عارضه جانبی آن می‌باشد. |
| **آنتی‌سایکوتیک‌های آتیپیک** | | | | |
| • آری‌پیپرازول<br>• کلوزاپین<br>• الانزاپین<br>• کوئتیاپین<br>• ریس‌پریدون<br>• زیپراسیدون | بلوک گیرنده‌های $5HT_{2A}$ > بلوک گیرنده‌های $D_2$ | بعضی گیرنده‌های $\alpha$ را مهار می‌کنند (کلوزاپین، دیس‌پریدون، زیپراسیدون) و بعضی دیگر گیرنده‌های M را مهار می‌کنند (کلوزاپین، الانزاپین)، اثرات متغیر بر مهار گیرنده $H_1$ (همگی) | اسکیزوفرنی - تسکین هر دو نوع علایم مثبت و منفی، اختلالات دوقطبی (الانزاپین یا درمان کمکی دیس‌پریدون همراه لیتیم)، تسکین آژیتاسیون در آلزایمر و پارکینسون (دوزهای پایین)، افسردگی اساسی (آری‌پیپرازین) | سمیت: آگرانولولوسیتوزیس (کلوزاپین)، دیابت (کلوزاپین، الانزاپین)، هیپرکلسترولمیا (کلوزاپین، الانزاپین)، هیپرپرولاکتینمی (ریس‌پریدون)، طولانی‌شدن QT (زیپراسیدون)، افزایش وزن (کلوزاپین، الانزاپین) |
| **لیتیم** | مکانیسم عمل نامشخص. پیام‌رسانی اینوزیتول و گلیکوژن سنتاز کیناز - ۳ (GSK-3) را مهار می‌کند که یک پروتئین کیناز چندکاره می‌باشد. | اثر آنتاگونیستی واضحی بر عملکرد گیرنده‌های اعصاب اتونوم دستگاه عصبی یا گیرنده‌های خاص CNS ندارد. هیچ اثر آرامش‌بخشی ندارد. | اختلالات دوقطبی، مصرف پیشگیری کننده آن از نوسانات خلقی بین دو وضعیت مانیا و افسردگی ممانعت می‌کند. | جذب خوراکی، حذف کلیوی. نیمه عمر: ۲۰ ساعت، پنجره درمانی باریک (ارزیابی سطح خونی لازم است). سمیت: ترمور، ادم هیپوتیروئیدی، اختلال عملکرد کلیوی، دیس‌آریتمی، در حاملگی در گروه D قرار دارد. تداخلات: با مصرف تیازیدها و بعضی NSAIDها، کلیرانس آن کاهش می‌یابد. |

خلاصه: داروهای آنتی‌سایکوتیک و لیتیم (ادامه)

| زیر گروه | مکانیسم عمل | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **عوامل جدیدتر جهت اختلالات دوقطبی** | | | | |
| • کاربامازپین<br>• لاموتریژین<br>• والپروئیک اسید | مکانیسم عمل آن در اختلالات دوقطبی نامشخص است (فصل ۲۴ جهت اثرات آنها در اختلالات صرع را ببینید) | کاربامازپین ممکن است به گونه‌ای وابسته به دوز باعث دیپلوپی (دوبینی) و آتاکسی شود. لاموتریژین موجب تهوع، گیجی و سردرد می‌شود. والپروئیک اسید باعث ایجاد اختلالات گوارشی، افزایش احتمالی وزن و آلوپسی می‌شود. | والپروئیک اسید به گونه‌ای فزاینده به عنوان درمان خط اول در اختلالات حاد به کار گرفته می‌شود. کاربامازپین و لاموتریژین، همچنین هر دو در فاز حاد مانیا و جهت پیشگیری از فاز افسردگی تجویز می‌شوند. | جذب خوراکی دارد. روزانه ۱ بار تجویز می‌شوند. کاربامازپین، متابولیت‌های فعال تولید می‌کند. لاموتریژین و والپروئیک اسید ایجاد کنژوگه می‌نمایند. سمیت: سمیت خونی و القاء متابولیسم دارویی با واسطه P450 (کاربامازپین)، راش (لاموتریژین)، ترمور، اختلال عملکرد کبدی، افزایش وزن، مهار متابولیسم دارویی (والپروئیک اسید). |



فصل

# ۳۰ داروهای ضد افسردگی

## مطالعه مورد

خانمی ۴۷ ساله با شکایت از خستگی به پزشک معالج خود مراجعه می‌کند. او بیان می‌کند که وی حدود ۱۱ ماه قبل ارتقاء شغلی یافته و به سمت مدیریت ارشد دست یافته است. با وجود آنکه حقوق وی به میزان قابل‌توجهی افزایش یافته است، ولی وی از جمع دوستان و همکاران خویش که بسیار نیز به آنان علاقمند بوده است، جدا شده است. علاوه بر این مسؤولیت شغلی وی نیز افزایش یافته است. وی عنوان می‌کند که طی ۷ هفته گذشته، هر شب از ساعت ۳ صبح، از خواب برخواسته است و قادر نبوده است که مجدداً بخوابد. وی از استرس‌ها و مشکلات روز بعد هراس دارد و در نتیجه چندان میلی به غذا نشان نمی‌دهد به طوری که وزن وی نیز طی ۳ ماه گذشته، ۷ درصد کاهش یافته است. وی همچنین بیان می‌کند، گاه چنان تحت استرس قرار دارد که به ناگاه شروع به گریه کردن می‌کند که گاهی اطرافیان تصور می‌کنند، وی بیمار است. وی احساس می‌کند، چندان انرژی و انگیزه‌ای جهت انجام کارهای خانه ندارد و علاقه و انگیزه خود را نیز جهت فعالیت‌هایی که قبلاً از آنها لذت می‌برده، همچون کوهنوردی را از دست داده است. وی خود را با کلمات ناتوان و نگران در همه اوقات توصیف می‌کند. در شرح حال دارویی، وی به علت درد مزمن گردن از زمان یک سانحه رانندگی، ترامادول و مپریدین مصرف می‌کند. علاوه بر این وی تحت درمان با هیدروکلروتیازید و پروپرانولول جهت فشارخون بالا قرار دارد. وی همچنین سابقه‌ای از یک اپیزود افسردگی دارد که بعد از طلاق برایش روی داده است و به خوبی با فلوکستین درمان شده است. ارزیابی‌های پزشکی از جمله شمارش سلول‌های خونی، آزمون‌های ارزیابی عملکرد تیروئید و سایر ارزیابی‌ها، همگی طبیعی بوده است. وی با تشخیص اپیزود افسردگی ماژور تحت درمان با فلوکستین قرار می‌گیرد و جهت دریافت شناخت درمانی نیز به متخصص ارجاع داده می‌شود. در صورت مصرف فلوکستین چگونه تداخلات فارماکودینامیک و CYP450 متصور می‌باشد؟ تجویز کدام دسته دارویی در این بیماران ممنوع می‌باشد؟

تشخیص افسردگی همچنان بر پایه شرح حال بالینی است. اختلال افسردگی ماژور (MDD)[1] با مشخصه خلق و خوی افسرده طی حداقل ۲ هفته و فقدان علاقه و یا خشنودی از اغلب فعالیت‌ها، شناسایی می‌شود. به علاوه، افسردگی با اختلال خواب، اشتها، نقایص شناختی و کاهش انرژی همراه است. احساس گناه، بی‌ارزشی و افکار خودکشی نیز شایع می‌باشد. به نظر می‌رسد، بیماری‌های عروق کرونر، دیابت و سکته مغزی نیز در بیماران افسرده، شایع‌تر باشد و علاوه بر این پیش‌آگهی بسیاری از بیماری‌های همراه نیز در حضور افسردگی، بدتر می‌شود.

با در نظر گرفتن گزارش مرکز کنترل و پیشگیری بیماری‌ها، داروهای ضد افسردگی شایع‌ترین داروهای تجویز شده طی همان سال در ایالات متحده بوده‌اند. علت چنین مصرف بالایی چندان مشخص نمی‌باشد هر چند مشخص می‌باشد که پزشکان

1- Major depressive disorder

تمایل خاصی در تجویز داروهای ضد افسردگی دارند و بیماران نیز به طور روزافزونی خواهان این داروها می‌باشند.

اندیکاسیون عمده داروهای ضد افسردگی، درمان MDD می‌باشد. اختلال افسردگی اساسی که شیوع آن طی زندگی هر فرد ۱۷ درصد و شیوع نقطه‌ای آن ۵ درصد می‌باشد، با ناخوشی‌ها و مرگ و میر همراه می‌باشد. MDD یکی از عمده‌ترین علت‌های افت کارایی در کشورهای توسعه یافته محسوب می‌شود. به علاوه، این اختلال با بسیاری از وضعیت‌های پزشکی از دردهای مزمن گرفته تا بیماری عروق کرونر، همراه است. همراهی افسردگی با بیماری‌های دیگر، فشار مضاعفی را بر بیمار وارد می‌آورد و باعث افت کیفیت زندگی و اغلب وخامت بیش از حد پیش‌آگهی بیمار می‌شود.

توسعه روزافزون مصرف داروهای ضد افسردگی، با کاربردهای بیشتر این داروها در وضعیت‌هایی غیر از افسردگی ماژور همراه بوده است. به عنوان مثال، داروهای ضد افسردگی، تأییدیه سازمان غذا و دارو (FDA) جهت درمان اختلال پانیک، اختلال اضطرابی ژنرالیزه (GAD)[1]، اختلال استرس پس از تروما[2] (PTSD) و اختلال وسواسی ـ اجباری[3] (OCD) را نیز دارا می‌باشند. علاوه بر این داروهای ضد افسردگی به طور گسترده در درمان اختلالات درد همچون درد نوروپاتیک و دردهای همراه با فیبرومیالژی نیز مصرف می‌شوند. بعضی دیگر از داروهای ضد افسردگی در درمان دیسفوری قبل از قاعدگی[4] (PMDD)، از بین بردن علایم وازوموتور در دوران یائسگی و درمان بی‌اختیاری ادراری تجویز می‌گردند. بنابراین داروهای ضد افسردگی از طیف گسترده مصرف برخوردار می‌باشند هر چند کاربرد اصلی آنها، هم‌چنان درمان MDD می‌باشد.

## پاتوفیزیولوژی افسردگی ماژور

طی دهه گذشته، درک ما از اختلال افسردگی ماژور، به گونه‌ای واضح، افزایش یافته است. گذشته از نظر قدیمی‌تر مبنی بر اختلال عملکرد در میزان مونوآمین‌ها **(فرضیه مونوآمین)** که هسته مرکزی بیولوژی افسردگی می‌باشد، شواهدی در دست است که نشان می‌دهد، عوامل نوروتروفیک و اندوکرین نقش عمده‌ای در این اختلال بازی می‌نمایند **(فرضیه نوروتروفیک)**. مطالعات هیستولوژی، تصویربرداری ساختاری و عملکردی مغزی، یافته‌های ژنتیکی و تحقیقات استروئیدی همگی مؤید پاتوفیزیولوژی پیچیده MDD و نقش مؤثر دارودرمانی در این اختلال می‌باشند.

### فرضیه نوروتروفیک[5]

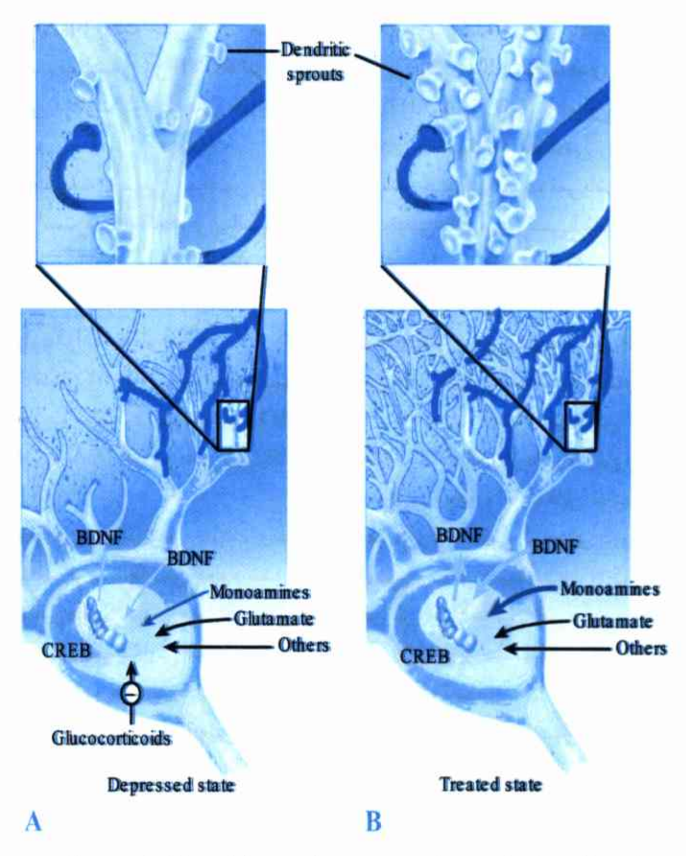
شواهدی اساسی در دست است که فاکتورهای رشدی همچون **فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز** (BDNE)[6]، از جایگاهی مهم در تنظیم انعطاف‌پذیری[7] عصبی، بازگشت‌پذیری[8] و نوروژنز برخوردار است. شواهد دال بر آن است که افسردگی با کاهش حمایت نوروتروفیک همراه است و درمان‌های مؤثر ضد افسردگی، نوروژنز و پیوستگی سیناپسی در نواحی کورتیکال همچون هیپوکامپ را افزایش می‌دهند. اعتقاد بر آن است که BDNF، اثرات خود را از طریق تأثیر بر دوام و رشد عصبی از طریق فعال‌کردن گیرنده B تیروزین کیناز در نورون‌ها و گلیا، اعمال می‌نماید (شکل ۱-۳۰).

شواهد بسیاری در تأیید فرضیه نوروتروفیک وجود دارد. مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده‌اند که استرس و درد با کاهش میزان BDNF ارتباط دارد. چنین کاهشی در میزان حمایت کننده‌های نوروتروفیک باعث تغییرات ساختاری آتروفیک در هیپوکامپ و احتمالاً سایر قسمت‌ها از جمله کورتکس مدیال ـ فرونتال و سینگولیت قدامی می‌شود. هیپوکامپ از نقطه نظر حافظه و تنظیم محور هیپوتالاموس، هیپوفیز ـ آدرنال (HPA) اهمیت دارد. هم‌چنین سینگولیت قدامی در مرتبط نمودن محرک‌های عاطفی و میزان توجه نقش اساسی ایفا می‌نماید، حال آنکه کورتکس قدامی اوربیتال میانی، در حافظه، یادگیری و احساس، دخیل می‌باشد.

بیش از ۳۰ مطالعه تصویربرداری ساختاری، نشان داده‌اند که افسردگی با کاهش حجم ۱۰-۵ درصد از حجم هیپوکامپوس همراه است حال آنکه بعضی مطالعات دیگر چنین مطلبی را تأیید نکرده‌اند. افسردگی و وضعیت استرسی مزمن نیز در کاهش اساسی حجم سینگولیت قدامی و کورتکس قدامی اوربیتال میانی نقش دارند. به نظر میرسد، روند کاهش حجم ساختارهایی همچون هیپوکامپ در اثر طول کشیدن دوره بیماری یا میزان زمانی که افسردگی درمان نشده باقی بماند، افزایش می‌یابد.

از دیگر منابعی که فرضیه نوروتروفیک افسردگی را تأیید می‌کنند، مطالعاتی است که اثر مستقیم BDNF بر تنظیمات هیجانی را بررسی کرده است. تزریق مستقیم BDNF در مغز میانی، هیپوکامپ، و بطن‌های جانبی جوندگان، از خود اثرات شبه

1- generalized anxiety disorder
2- Post-traumatic stress disorder
3- Obsessive-compulsive disorder
4- premenstrual dysphoric disorder
5- Neurotrophic hypothesis
6- Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)
7- plasticity
8- resilience




**شکل ۱-۳۰.** فرضیه نوروتروفیک در افسردگی ماژور. به نظر می‌رسد، تغییرات در عوامل تروفیک (به ویژه فاکتور نوروتروفیک مشتق شده از مغز BDNF) و هورمون‌ها، نقشی عمده در ایجاد افسردگی اساسی ایفا نمایند (شکل **A**). درمان موفقیت‌آمیز باعث تغییراتی در این عوامل می‌شود **(B)**. CREB، cAMP عناصر پاسخ‌دهنده اتصالی (پروتئین). BDNF= فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز.

ضد افسردگی در مدل‌های حیوانی، نشان داده است. همچنین همه انواع داروهای ضد افسردگی طی مصرف طولانی‌مدت (و نه کوتاه‌مدت) با افزایش میزان BDNF در مدل‌های حیوانی، همراه بوده‌اند. افزایش میزان BDNF به گونه‌ای پایدار باعث افزایش نوروژنز در هیپوکامپ حیوانات در این مدل‌ها، شده است. از جمله دیگر مداخله‌هایی که به نظر می‌رسد در درمان افسردگی ماژور مهم باشد، شوک درمانی است که به نظر می‌رسد میزان BDNF و نوروژنز هیپوکامپ در مدل‌های حیوانی را شدیداً تحریک نماید.

به نظر می‌رسد یافته‌های انسانی، مطالعات حیوانی که در خصوص نقش عوامل نوتروفیک در وضعیت‌های استرس انجام شده‌اند را، حمایت می‌نمایند. به نظر می‌رسد افسردگی با میزان کاهش BDNF در مایع مغزی نخاعی و سرم و همچنین کاهش فعالیت تیروزین کیناز گیرنده B، ارتباط داشته باشد. به گونه‌ای معکوس، تجویز داروهای ضد افسردگی، میزان BDNF در کارآزمایی‌های بالینی را می‌افزاید و ممکن است با افزایش حجم هیپوکامپ در بعضی بیماران، رابطه داشته باشد.

اغلب شواهد، از فرضیه نوروتروفیک افسردگی حمایت می‌کنند ولی همه شواهد با این تصور هم‌خوانی ندارند. مطالعات حیوانی انجام شده در موش‌های فاقد ژن BDNF، اغلب به این نتیجه منتهی نشده‌اند که رفتارهای افسرده یا مضطرب با نقص BDNF همراه می‌باشند. علاوه بر این بعضی از مطالعات حیوانی مؤید افزایش میزان BDNF پس از برخی استرس‌های اجتماعی و همچنین افزایش (به جای کاهش) خلق و خوی افسرده پس از تزریق BDNE داخل بطن‌های جانبی می‌باشد.

یک توجیه در بیان یافته‌های متفاوتی که از نقش عوامل نوروتروفیک در افسردگی وجود دارد آن است که شاید

پلی‌مورفیسم‌های گوناگون BDNF باعث چنین اثرات متفاوتی شود. همچنین به نظر می‌رسد، موتاسیون ژن BDNF نیز با بروز رفتارهای افسرده یا اضطرابی متفاوت در مدل‌های حیوانی یا انسانی همراهی داشته باشند.

در نهایت این که تحقیقات وسیعی پیرامون فرضیه نوروتروفیک، در حال انجام است که دیدگاه‌ها و پتانسیل‌های جدیدی در درمان افسردگی را پیش روی ما قرار می‌دهد.

## مونوآمین‌ها و سایر نوروترانسمیترها

فرضیه مونوآمین افسردگی (شکل ۲–۳۰)، بر این اساس‌است که افسردگی با کاهش میزان یا عملکرد سروتونین (5-HT)، نوراپی‌نفرین (NE) و دوپامین (DA)، در نواحی کورتیکال و لیمبیک همراه می‌باشد.

شواهدی که فرضیه مونوآمین را حمایت می‌نمایند، براساس منابع بسیاری جمع‌آوری شده‌اند. از مدت‌ها پیش معلوم شده بود، رزرپین که باعث تخلیه مونوآمین‌ها می‌شود، با بروز افسردگی در بعضی از بیماران همراه است. رژیم غذایی فاقد تریپتوفان (پیش‌ساز ساخت سروتونین) باعث عود مجدد افسردگی در بیمارانی می‌شود که به ضد افسردگی‌های سروتونین همچون فلوکستین پاسخ داده بودند. احتمال این عود در بیمارانی که به ضد افسردگی نورآدرنرژیک پاسخ می‌دهند، بسیار کم می‌باشد، علاوه بر این تخلیه کاته‌کولامین‌ها در چنین بیماری که به عوامل نورآدرنرژیک پاسخ داده‌اند، باعث عود بیماری می‌شود. تجویز مهارکننده ساخت نوراپی‌نفرین، با بازگشت سریع علایم افسردگی در بیمارانی همراه بوده است که به داروهای آدرنرژیک پاسخ داده بودند ولی نه لزوماً در بیمارانی که به ضد افسردگی‌های سروتونینی پاسخ درمانی نشان دادند.

شواهد دیگری که از فرضیه مونوآمین حمایت می‌کنند، از مطالعات ژنتیک حاصل شده است. پلی‌مورفیسم عملکردی ناحیه پروموتور ژن ناقل، میزان پروتئین ناقل در دسترس را تنظیم می‌نماید. افرادی که نسبت به آلل S (کوتاه) هموزیگوت می‌باشند، احتمالاً از آسیب‌پذیری بیشتری از نظر ابتلا به افسردگی اساسی و رفتارهای خودکشی در مواجهه با استرس‌ها، برخوردار می‌باشند. علاوه بر این افراد هوموزیگوت آلل S، احتمالاً کمتر به داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک پاسخ می‌دهند یا آنها را تحمل می‌کنند. از سوی دیگر افراد با آلل L (بلند)، در برابر استرس مقاوم‌تر می‌باشند و احتمال پاسخ‌دهی آنها به داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک نیز بیشتر است.

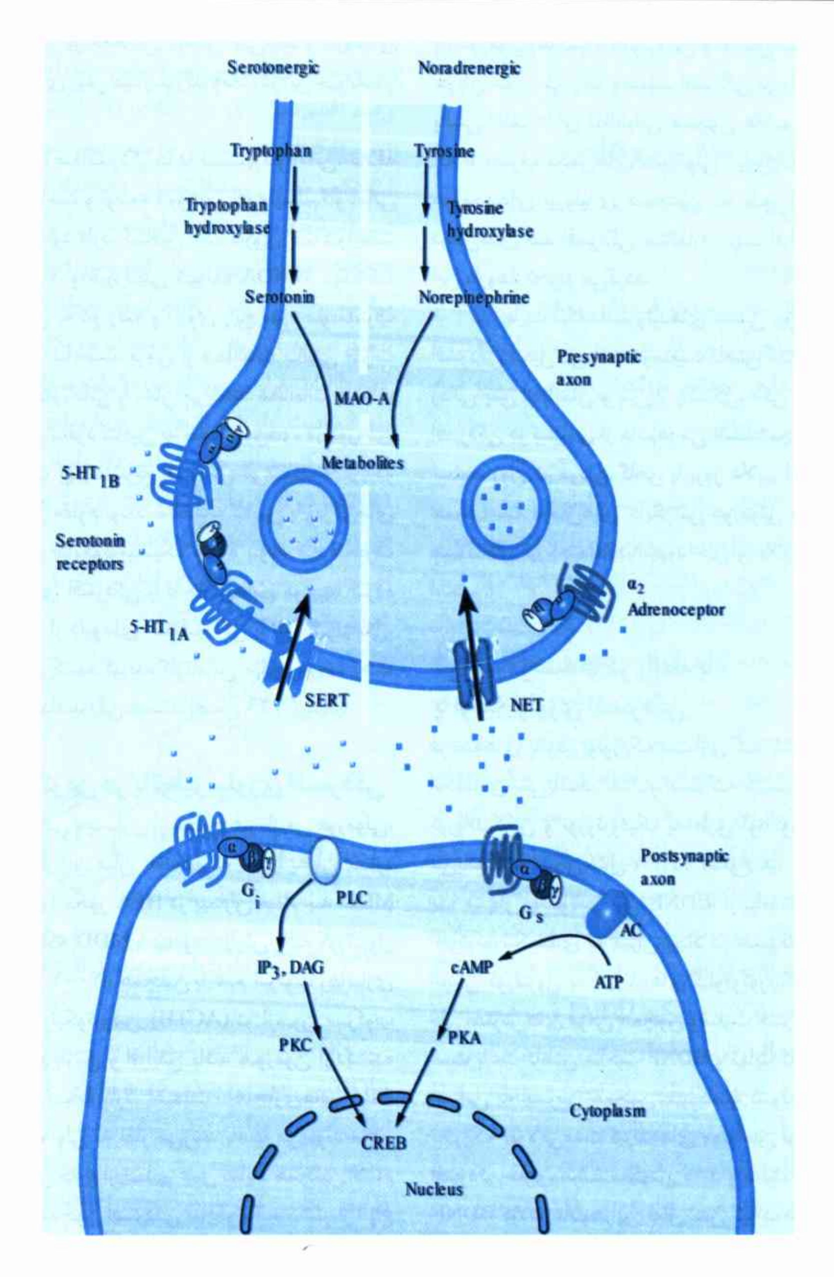
مطالعاتی که روی بیماران افسرده صورت گرفته، در بعضی مواقع مؤید عملکرد تغییر یافته مونوآمینی بوده است. به عنوان مثال، بعضی مطالعات، شواهدی بر میزان تغییر در تعدادگیرنده‌ها ($5\text{-HT}_{1A}$ و $5\text{-HT}_{2C}$) یا نوراپی‌نفرین ($\alpha_2$) در افراد افسرده یا افرادی که دست به خودکشی زده‌اند، فراهم نموده است اما این یافته‌ها چندان یکدست نمی‌باشد. کاهش میزان متابولیت اولیه سروتونین، ۵– هیدروکسی ایندول استیک اسید در مایع مغزی - نخاعی، با بروز رفتارهای تکانشگرانه و خشونت‌آمیز، از جمله اقدام به خودکشی، همراه بوده است. اگرچه یافته‌های فوق صرفاً به افسردگی اساسی مربوط نمی‌باشند و به گونه‌ای کلی‌تر با رفتارهای خشن و تکانشگرانه، همراه می‌باشند.

در نهایت، احتمالاً مهم‌ترین تأیید بر فرضیه مونوآمین این حقیقت است که (تا زمان نگارش این کتاب)، همه داروهای ضد افسردگی موجود، اثرات قابل توجهی بر سیستم آمین دارند. به نظر می‌رسد، تمامی گروه‌های داروهای ضد افسردگی، میزان در دسترس بودن سیناپسی 5-HT، نوراپی‌نفرین و دوپامین را افزایش می‌دهند. تلاش‌ها در جهت ساخت داروهای ضد افسردگی که بر سیستم‌های ناقلی دیگر تأثیر نمایند، تا به امروز مؤثر نبوده است.

فرضیه مونوآمین نیز همچون فرضیه نوروتروپیک، در بهترین حالت نیز کامل نمی‌باشد. بسیاری از مطالعات هیچ تغییری در فعالیت یا میزان مونوآمین‌ها در افراد افسرده، نشان نداده‌اند. علاوه بر این، بسیاری از داروهای ضد افسردگی که اخیراً در حال بررسی می‌باشند، هیچگونه تأثیر مستقیمی بر سیستم مونوآمین ندارند.

علاوه بر مونوآمین‌ها، نوروترانسمیتر تحریکی گلوتامات به نظر می‌رسد که در پاتوفیزیولوژی افسردگی مؤثر هستند. تعداد از مطالعات که در افراد افسرده انجام شده است بیانگر افزایش گلوتامات در مایع مغزی و نخاعی افراد افسرده بوده است. مطالعات پس از مرگ افزایش معنی‌دار گلوتامات در کورتکس پروفرونتال و جانبی - پشتی را در افراد افسرده نشان می‌دهد. همچنین مطالعات تصویربرداری مغزی به‌طور مشابهی به‌طور حجمی نشان داده است که میزان نورون‌های گلوتامات و اتصالات آن در آمیگدال و هیپوکامپ افراد افسرده بیشتر است.

داروهای ضد افسردگی از راه‌های مختلف در گلوتامات مؤثر هستند. برای مثال مصرف مزمن ضدافسردگی سبب کاهش انتقال و پیام‌رسانی گلوتامینرژیک‌ها شامل رهاسازی پیش‌سیناپسی گلوتامات و منطقه کورتکس می‌شود. به‌طور مشابه مصرف مزمن ضدافسردگی‌های دپولاریزاسیون ناشی از گلوتامات را کاهش می‌دهد (در مدل حیوانی). استرس به نظر می‌رسد که




**شکل ۲-۳۰.** فرضیه آمینی افسردگی ماژور. به نظر می‌رسد، افسردگی با تغییرات پیام‌رسانی سروتونین یا نوراپی‌نفرین در مغز (یا هر دو) با اثرات متوالی مهم همراه باشد. اغلب داروهای ضد افسردگی باعث چنین تغییراتی در پیام‌رسانی آمینی می‌شوند. AC= آدنیل سیکلاز، 5-HT= سروتونین؛ CREB= cAMP عناصر پاسخ‌دهنده اتصالی (پروتئین)؛ DAG= دی‌اسیل گلیسرول؛ $IP_3$= اینوزیتول تری‌فسفات؛ MAO= مونوآمین اکسیداز؛ NET= ناقل نوراپی‌نفرین؛ PKC؛ پروتئین کیناز C؛ PLC= فسفولیپاز C؛ SERT= ناقل سروتونین.

رهاسازی گلوتامات را در جوندگان افزایش می‌دهد و داروهای ضدافسردگی رهاسازی پیش‌سیناپسی گلوتامات در این حیوانات را کاهش می‌دهد.

با توجه به اثرات ضدافسردگی‌ها در سیستم گلوتاماتی، علاقه بسیار شدیدی در ساخت و توسعه داروهایی که سیستم گلوتاماتی را تعدیل کنند وجود دارد. کتامین یک داروی آنتاگونیست قدرتمند، با تمایل بالا و غیررقابتی گیرنده NMDA بوده که جهت ایجاد بیهوشی به کار رفته و داروی رایج مورد سوءمصرف در برخی از جاهای دنیا است. برخی از مطالعات بالینی اثرات سریع ضدافسردگی گلوتاماتی را نشان می‌دهند. مطالعات چندگانه نشان داده‌اند که دوز منفرد کتامین به صورت وریدی در دوزهای تحت بیهوشی سبب بهبود سریع افسردگی می‌شوند، حتی در بیمارانی که به درمان مقاوم بودند. متأسفانه کتامین با ویژگی‌های شناختی، انفکاکی و سایکوتومیمتیک همراه بوده که مصرف طولانی‌مدت آن برای افسردگی را با چالش‌هایی مواجهه کرده است. تاکنون برخی از داروهای ضدافسردگی با اثر آگونیستی، آنتاگونیستی و تعدیل‌کننده گیرنده گلوتاماتی متابوتروپیک تحت بررسی به عنوان ضدافسردگی هستند (فصل ۲۹ را ببینید).

## عوامل نوروآندوکرین در پاتوفیزیولوژی افسردگی

تاکنون ارتباط افسردگی و بسیاری از سطوح غیرطبیعی هورمونی، شناخته شده است. از این میان یافته‌ای که مکرراً به آن اشاره شده است، ناهنجاری محور HPA در بیماران مبتلا به MDD می‌باشد. علاوه بر آنکه MDD با سطوح افزایش یافته کورتیزول همراهی دارد (شکل ۱-۳۰)، همچنین با عدم سرکوب رهاسازی هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در آزمون سرکوب دگزامتازون و سطوح مزمن و افزایش یافته هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، ارتباط دارد. اهمیت ناهنجاری‌های HPA مشخص نشده است ولی به نظر می‌رسد باعث می‌شوند محور هورمون‌های استرس خارج از تنظیم عمل نماید. همچنین اقسام شدیدتر افسردگی، همچون افسردگی سایکوتیک، بیشتر از انواع خفیف افسردگی اساسی، با ناهنجاری‌های محور HPA، همراهی دارند. اکنون به خوبی آشکار شده است که سطوح افزایش یافته گلوکوکورتیکوئیدهای اگزوژن و کورتیزول اندوژن با علایم خلقی و اختلالات شناختی همچون آنچه در MDD دیده می‌شود، همراهی تنگاتنگی دارد.

اختلالات تیروئیدی در بیماران افسردگی گزارش شده است. حداقل ۲۵ درصد بیماران افسرده دچار فعالیت غیرطبیعی تیروئیدی می‌باشند. این امر یک پاسخ مهارگسیخته تیروتروپین به هورمون رهاکننده تیروتروپین و افزایش تیروکسین موجود در جریان خون طی یک وضعیت افسردگی می‌باشد. هیپوتیروئیدی بالینی اغلب دارای تظاهراتی همچون علایم افسردگی می‌باشد که با مصرف مکمل‌های هورمونی تیروئیدی بهبود می‌یابد. هورمون‌های تیروئیدی همچنین به طور گسترده همراه با درمان‌های ضد افسردگی استاندارد جهت افزایش اثرات درمانی این داروها، تجویز می‌گردد.

در نهایت آنکه، استروئیدهای جنسی نیز در پاتوفیزیولوژی افسردگی دخیل می‌باشند. وضعیت کاهش استروژن در دوره‌های زمانی پس از زایمان و پس از یائسگی، یکی از علل مهم ایجاد افسردگی در بسیاری از خانم‌ها می‌باشد. همچنین، کاهش شدید تستوسترون در مردان، گاهی با بروز علایم افسردگی در مردان همراه است. درمان‌های جایگزینی هورمونی در مردان و زنان هیپوگنادال نیز احتمالاً در بهبود خلق و علایم افسردگی مؤثر است.

## ترکیب فرضیه‌ها در رابطه با پاتوفیزیولوژی افسردگی

فرضیه‌های پاتوفیزیولوژیک بسیاری که شرح داده شده‌اند، انحصاری نمی‌باشند. آشکار است که سیستم‌های مونوآمین، نوروآندوکرین و نوروتروفیک به طرق گوناگون با هم مرتبط می‌باشند. به عنوان مثال HPA و سطوح غیر طبیعی استروئیدی با مهار رونویسی ژن BDNF، ارتباط دارند. گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی به میزان زیاد در هیپوکامپ وجود دارند. اتصال کورتیزول به گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی هیپوکامپ طی استرس‌های مزمن همچون وضعیت افسردگی مزمن، ممکن است باعث کاهش ساخت BDNF و نهایتاً کاهش حجم نواحی حساس به استرس همچون هیپوکامپ شود. به‌نظر می‌رسد، تحریک طولانی‌مدت گیرنده‌های مونوآمین توسط داروهای ضد افسردگی دارای اثرات معکوس باشد و باعث افزایش رونویسی BDNF گردد. علاوه‌براین فعال‌شدن گیرنده‌های مونوآمین طی تنظیم کاهشی محور HPA، باعث طبیعی‌شدن فعالیت HPA می‌شوند.

یکی از نقاط ضعف فرضیه مونوآمین، آن است که سطوح آمینی بلافاصله پس از مصرف داروهای ضد افسردگی افزایش می‌یابد، حال آنکه حداکثر اثرات مفید داروهای ضد افسردگی تا هفته‌ها بعد دیده نمی‌شود. یک توجیه جهت چنین تأخیری، زمان مورد نیاز جهت ساخت فاکتورهای نوروتروفیک می‌باشد. ساخت پروتئین‌های مربوطه همچون BDNF، عموماً ۲ هفته یا بیشتر

زمان لازم دارد که تقریباً همزمان با ظهور آثار داروهای ضد افسردگی می‌باشد.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای ضدافسردگی

### شیمی و زیرگروه‌ها

داروهایی که در حال حاضر جهت افسردگی موجود می‌باشند، از تنوع شیمیایی بسیاری برخوردار هستند. چنین اختلافی و همچنین تفاوت‌ها در اهداف مولکولی، اساس تمایز این زیرگروه‌های متفاوت می‌باشد.

**A. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین**

مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین (SSRIs)، خانواده‌ای با ساختار شیمیایی متنوع می‌باشند که اثر عمده آنها، مهار ناقل سروتونین (SERT) می‌باشد (شکل ۳-۳۰). فلوکستین در سال ۱۹۸۸، در ایالات متحده تولید و به سرعت به عنوان یکی از شایع‌ترین داروهای تجویز شده در بالین، مطرح گردید. کشف فلوکستین، باعث توسعه تحقیقات در زمینه ساخت مواد شیمیایی با تمایل بالا به گیرنده‌های مونوآمین، اما تمایل کم به گیرنده‌های هیستامین، استیل‌کولین و آندرژیک $\alpha$ گردید، همانگونه که در مورد داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای (TCAs) دیده می‌شود. در حال حاضر، ۶ نوع SSRIs در دسترس می‌باشد، که شایع‌ترین داروهای ضد افسردگی مورد مصرف در کلینیک می‌باشند. علاوه بر کاربرد عمده SSRIها در افسردگی، SSRIها جهت GAD، PTSD، OCD، اختلالات پانیک، PMDD و پرخوری نیز اندیکاسیون مصرف دارند. **فلوکستین**[۱]، **سرترالین**[۲] و **سیتالوپرام**[۳]، به عنوان ایزومر در دست می‌باشند و در فرمولاسیون‌های راسمیک تهیه شده‌اند حال آنکه **پاروکستین** (Paroxetine) و **فلوواکسامین**[۴] هیچ فعالیت نوری ندارند. **اس‌سیتالوپرام**[۵]، انانتیومر اس‌سیتالوپرام می‌باشد. همچون سایر داروهای ضد افسردگی، SSRIها به شدت لیپوفیلیک می‌باشند. محبوبیت داروهای SSRI، عموماً به علت سادگی مصرف، ایمنی در دوزهای مصرفی بالا، تحمل نسبی، هزینه (همه به جز اس‌سیتالوپرام در دسترس عموم می‌باشند) و طیف گسترده مصرف آن می‌باشد.

**B. مهارکننده‌های بازجذب سروتونین ـ نوراپی‌نفرین**

دو گروه از داروهای ضد افسردگی به عنوان مهارکننده‌های بازجذب ترکیبی سروتونین و نوراپی‌نفرین در دسترس می‌باشند: **مهارکننده‌های انتخابی سروتونین ـ نوراپی‌نفرین (SNRIs)** و **ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs)**.

۱. مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین ـ نوراپی‌نفرین — SNRIها شامل **ونلافاکسین** (Venlafaxine)، متابولیت آن **دس‌ونلافاکسین**[۶]، و **دولوکستین**[۷] و **لوومیلانسیپران**[۸] می‌باشد. لوومیلانسیپران یک انانتیومر فعال راسمیک SNRI میلانسیپران می‌باشد. SNRI دیگر، **میلناسیپران**[۹] که جهت درمان فیبرومیالژی در ایالات متحده آمریکا به تأیید رسیده است که مطالعات فراوانی نیز در مورد اثرات ضدافسردگی آن صورت پذیرفته است. ولی از سال‌ها پیش در اروپا در دسترس بوده است. علاوه بر کاربرد این دارو در افسردگی اساسی، دیگر کاربردهای SNRIها شامل درمان اختلالات درد، از جمله نوروپاتی‌ها و فیبرومیالژی می‌باشد. SNRIها همچنین در درمان وضعیت اضطرابی منتشر، بی‌اختیاری ادراری استرسی و علایم وازوموتور دوران یائسگی، مؤثر می‌باشند.

$R = CH_3$ : **Venlafaxine**
$R = H$ : **Desvenlafaxine**

SNRIها، از لحاظ شیمیایی به یکدیگر ارتباطی ندارند. ونلافاکسین طی پروسه‌ای که به ارزیابی ترکیباتی که اتصال ایمی‌پرامین را مهار کردند، کشف گردید. اثرات ونلافاکسین در محیط آزمایشگاه شبیه ایمی‌پرامین می‌باشد با این تفاوت که عوارض جانبی کمتری دارد. همه SNRIها، همچون TCAها، دارای قابلیت اتصال به ناقلین سروتونین (SERT) و نوراپی‌نفرین (NET) می‌باشند. هر چند برخلاف TCAها، داروهای SNRI تمایل چندانی به سایر گیرنده‌ها ندارند. ونلافاکسین و دس‌ونلافاکسین، ترکیباتی حلقوی هستند ولی

1- Fluoxetine
2- Sertraline
3- Citalopram
4- Fluvoxamine
5- Escitalopram
6- Desvenlafaxin
7- Duloxetine
8- luminacepran
9- Milnacipran

Fluoxetine

Paroxetine

Citalopram, escitalopram

Sertraline

**شکل ۳-۳۰.** ساختارهای چندین مهارکننده بازجذب انتخابی سروتونین.

دولکستین دارای ساختاری سه‌حلقه‌ای است که ارتباطی به TCAها ندارد. میلناسیپران حاوی یک حلقه سیکلوپروپان است که به صورت مخلوطی راسمیک موجود می‌باشد.

Duloxetine

۲. ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای ــ تا پیش از معرفی داروهای SSRI در دهه ۱۹۸۰ و ۱۹۹۰، TCAها، گروه غالب داروهای ضد افسردگی بودند. ۹ داروی TCA در ایالات متحده موجود می‌باشد که همگی دارای هسته ایمینودیبنزیل (سه‌حلقه‌ای) می‌باشند (شکل ۴-۳۰). تفاوت شیمیایی میان داروهای TSA نسبتاً ناچیز می‌باشد. به عنوان مثال، نمونه اصلی TCA، ایمی‌پرامین[1] و متابولیت‌های آن، دسیپرامین[2]، با یکدیگر تنها در یک گروه متیل در نجیره جانبی پروپیل آمین تفاوت می‌کنند، هر چند چنین تفاوت‌های ناچیزی منجر به تغییرات اساسی در پروفایل فارماکولوژیک آنها می‌شود. ایمی‌پرامین یک داروی آنتی‌کولینرژیک قدرتمند است که به همان اندازه که مهارکننده بازجذب نوراپی‌نفرین می‌باشد، سروتونین را نیز مهار می‌کند. در مقابل، دسیپرامین دارای اثرات ضد کولینرژیک بسیار کمی می‌باشد و نسبت به ایمی‌پرامین مهارکننده قوی‌تر و تا حدی انتخابی‌تر بازجذب نوراپی‌نفرین می‌باشد.

در حال حاضر داروهای TCA، عمدتاً در موارد افسردگی که به داروهای ضد افسردگی‌ها رایج‌تر همچون SSRIها و SNRIها پاسخ نمی‌دهند، به کار گرفته می‌شوند. محبوبیت کمتر آنها تا حد زیادی به علت تحمل ضعیف‌تر دشواری مصرف و عوارض کشنده ناشی از مسمومیت با آنها از سوی بیماران نسبت به داروهای جدیدتر می‌باشد. از سایر کاربردهای داروهای TCA می‌توان به درمان وضعیت‌های درد، enuresis و بی‌خوابی اشاره نمود.

**C. تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5-HT2**

به نظر می‌رسد، دو داروی ضد افسردگی، عمدتاً به عنوان

1- Impiramine
2- Desipramine

$R_1$:$-(CH_2)_3N(CH_3)_2$
$R_2$: H
**Imipramine**

$R_1$: $= CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$
**Amitriptyline**

$R_1$: $= CH(CH_2)_2N(CH_3)_2$
**Doxepin**

$R_1$: $= (CH_2)_3NHCH_3$
$R_2$: H
**Desipramine**

$R_1$: $= CH(CH_2)_2NHCH_3$
**Nortriptyline**

$R_1$: $= (CH_2)_3N(CH_3)_2$
$R_2$: $-$ Cl
**Clomipramine**

$R_1$: $= (CH_2)_3NCH_3$
**Protriptyline**

$R_1$: $= CH_2CH(CH)_3CH_2N(CH_3)_2$
$R_2$: $-$ H
**Trimipramine**

**شکل ۴-۳۰.** ساختار ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs).

آنتاگونیست گیرنده $5\text{-}HT_2$ عمل نمایند: **ترازودون**[1] و **نفازودون**[2]. ساختار ترازودون دارای نیمه‌ای تری‌آزولی است که به نظر می‌رسد عامل اثرات مهم ضد افسردگی آن باشد. متابولیت عمده آن، m- کلروفنیل پیپرازین (m-cpp)، یک آنتاگونیست قدرتمند $5\text{-}HT_2$ می‌باشد. ترازودون یکی از شایع‌ترین داروهای ضد افسردگی بود که تا قبل از ظهور SSIRها در اواخر دهه ۱۹۸۰، تجویز می‌گردید. در حال حاضر یکی از کاربردهای شایع ترازودون اثرات خواب‌آور آن می‌باشد چرا که بسیار آرام‌بخش است ولی باعث ایجاد تحمل دارویی یا وابستگی نمی‌شود.

O N N N $-CH_2-CH_2-CH_2-$N N Cl
**Trazodone**

نفازودون، از لحاظ شیمیایی، مشابه ترازودون می‌باشد. متابولیت‌های عمده آن، هیدروکسی نفازودون و m-cpp، هر دو مهارکننده‌های گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ می‌باشند. FDA در سال ۲۰۰۱ هشدارهایی را در رابطه با مصرف نفازودون ارائه کرده است که ناشی از عوارض کبدی دارد از جمله مواردی از اختلالات کبدی کشنده بوده است. اگرچه نفازودون هم چنان در دسترس می‌باشد ولی چندان تجویز نمی‌شود. اندیکاسیون عمده نفازودون و ترازودون، افسردگی ماژور می‌باشد حال آنکه هر دو این داروها، تاکنون در درمان اختلالات اضطرابی نیز به‌کار گرفته شده‌اند.

$CH_3CH_2$
$-O-CH_2-CH_2-$N N $-CH_2-CH_2-CH_2-$N N Cl
O
**Nefazodone**

1- Trazodone
2- Nefazodone

Amoxapine
Maprotiline
Mirtazapine
Bupropion

**شکل ۵-۳۰.** ساختار چهار حلقه‌ای‌های آموکساپین، ماپروتیلین، میرتازاپین و بوپروپیون تک‌حلقه‌ای.

**وورتیوکستین**[1] یک داروی جدید بوده که به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های $5\text{-HT}_3$، $5\text{-HT}_7$ و $5\text{-HT}_{1D}$ و آگونیست نسبی $5\text{-HT}_{1B}$، و آگونیست $5\text{-HT}_{1A}$ عمل می‌کند. این دارو همچنین ترانسپورترهای سروتونین را مهار نموده اما عملکرد آن مستقیم مربوط به معیار SERT نشده بنابراین جزء داروهای SSRI طبقه‌بندی نمی‌شود. وورتیوکستین مشخص شده که در افسردگی ماژور مؤثر است. به علاوه مطالعات اولیه زیادی نشان می‌دهد که این داروها برخی از اثرات حافظه را در افراد افسرده بهبود می‌بخشد.

**D. ضد افسردگی‌های چهار حلقه‌ای و تک‌حلقه‌ای**

شماری از داروهای ضد افسردگی در طبقه‌بندی سایر دسته‌ها، نمی‌گنجند. از این میان، می‌توان به **بوپروپیون**[2]، **میرتازاپین**[3]، **آموکساپین**[4] و **ماپروتیلین**[5]، اشاره نمود (شکل ۵-۳۰). بوپروپیون دارای یک ساختار تک‌حلقه‌ای آمینوکتون می‌باشد. ساختار یگانه آن منجر به ایجاد عوارض جانبی بسیاری نسبت به سایر داروهای ضد افسردگی می‌شود (در ذیل به آن اشاره شده است). بوپروپیون، تا حدی شبیه آمفتامین در ساختار شیمیایی می‌باشد و همچون محرک‌ها، دارای اثرات تحریک‌کننده CNS می‌باشد.

میرتازاپین، در سال ۱۹۹۴، معرفی گردید و همچون بوپروپیون، یکی از معدود داروهای ضد افسردگی می‌باشد که با عوارض جانبی جنسی همراه نیست. این دارو دارای ساختاری شیمیایی و چهار حلقه‌ای است که به گروه ترکیبات پیپرازینو - آزپین تعلق دارد.

میرتازاپین، آموکساپین و ماپروتیلین، دارای ساختارهایی چهار حلقه‌ای می‌باشند. آموکساپین (یک متابولیت N- متیله لوکساپین) یک داروی ضد افسردگی قدیمی‌تر، می‌باشد. آموکساپین و ساپروتیلین دارای شباهت‌های ساختاری و عوارض جانبی مشابه در مقایسه با سایر داروهای TCA می‌باشند. در نتیجه، چنین داروهای چهار حلقه‌ای، معمولاً جهت امور روزمره تجویز نمی‌شوند. اندیکاسیون عمده مصرف آنها، در مواردی از MDD است که سایر داروها، پاسخ مناسبی نشان نداده‌اند. ویلازودون[6] یک ساختار چندحلقه‌ای دارد که سبب می‌شود که دارو به درستی به ناقل سروتونین متصل شده و آن را مهار نموده اما به میزان اندکی به ناقل نوراپی‌نفرین و دوپامین متصل شود.

1- vortioxetic
2- Bupropion
3- Mirtazapine
4- Amoxapine
5- Maprotiline
6- vilazodone

E. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

اولین گروه داروهای ضد افسردگی جدید، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIها) بودند که در دهه ۱۹۵۰ معرفی شدند و امروزه به ندرت کاربرد بالینی دارند، چرا که پرعارضه هستند و دارای تداخلات دارویی ـ غذایی کشنده‌ای می‌باشند. اندیکاسیون عمده آنها در حال حاضر، مواردی از افسردگی می‌باشد که به سایر داروهای ضد افسردگی پاسخ نمی‌دهند هر چند داروهای MAOI، در گذشته جهت درمان وضعیت‌های اضطرابی، از جمله اضطراب اجتماعی و اختلالات پانیک نیز به کار گرفته شده‌اند. علاوه بر این سلژیلین، در درمان بیماری پارکینسون نیز کاربرد دارد (فصل ۲۸ را ببینید).

از جمله داروهای MAOI رایج می‌توان به مشتقات هیدرالازین، **فنلزین**[1] و **ایزوکربوکسازید**[2] و غیرهیدرالازین همچون **ترانیل‌سیپرومین**[3]، **سلژیلین**[4] و **موکلوبماید**[5] (که دیگر در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد)، اشاره نمود. هیدرالازین و ترانیل سیپرومین به گونه‌ای غیرقابل برگشت به غیرانتخابی به MAO-A و MAO-B متصل می‌شوند، حال آنکه سایر داروهای MAOI، خواص بیشتر انتخابی و قابل برگشتی دارند. بعضی از MAOIها، همچون ترانیل سیپرومین، از نظر ساختار شیمیایی، مشابه آمفتامین می‌باشند، ولی بعضی دیگر داروهای مهارکننده MAO از جمله سلژیلین دارای متابولیت‌های شبه‌آمفتامینی می‌باشند. در نتیجه این داروهای مهارکننده MAO دارای اثرات تحریکی بر CNS می‌باشند.

$$C_6H_5-CH_2-CH_2-NH-NH_2$$

Phenelzine

$$C_6H_5-CH-CH-NH_2 \ (\text{ring: } CH_2)$$

Tranylcypromine

## فارماکوکینتیک

داروهای ضد افسردگی، چندین تابلوی فارماکوکینتیک مشترک دارند (جدول ۱-۳۰). اغلب آنها، جذب خوراکی نسبتاً سریعی دارند، طی ۲ تا ۳ ساعت به حداکثر سطح خونی می‌رسند، به شدت به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شوند و طی متابولیسم کبدی، متابولیزه شده و از طریق کلیوی دفع می‌شوند. با این وجود در میان داروهای موجود در یک گروه دارویی نیز فارماکودینامیک هر داروی ضد افسردگی به میزان قابل ملاحظه‌ای متغیر می‌باشد.

A. مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین

نمونه اصلی SSRIها، فلوکستین، از جنبه‌های مهمی با سایر اعضای گروه متفاوت می‌باشد (جدول ۱-۳۰). فلوکستین، به ترکیبی فعال به نام نورفلوکستین[6]، متابولیزه می‌شود که می‌تواند غلظت پلاسمایی بیشتری از فلوکستین نیز داشته باشد. نیمه عمر حذف نورفلوکستین، سه برابر از فلوکستین طولانی‌تر است و بیشترین نیمه عمر را نسبت به سایر SSRIها دارد. نتیجتاً، ۴ هفته یا بیشتر قبل از تجویز داروهای MAOI جهت اجتناب از خطر سندرم سروتونینی باید، مصرف فلوکستین، قطع گردد.

فلوکستین و پاروکستین، مهارکننده‌های قدرتمند ایزوآنزیم CYP2D6 می‌باشند، که این امر اساس پتانسیل تداخلات دارویی می‌باشد (رجوع به تداخلات دارویی). در مقابل فلوواکسامین مهارکننده CYP3A4 است حال آنکه سیتالوپرام، اس‌سیتالوپرام و سرترالین دارای تداخلات بیشتری بر CYP می‌باشند.

B. مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین ـ نوراپی‌نفرین

۱. مهارکننده‌های بازبرداشت انتخابی نوراپی‌نفرین ـ سروتونین ــ ونلافاکسین به میزان گسترده در کبد و با تأثیر ایزوآنزیم CYP2D6 به O-دس‌متیل‌ونلافاکسین (دس‌ونلافاکسین)، متابولیزه می‌شود. هر دو نیمه عمر مشابهی حدود ۱۱ ساعت دارند. با وجود نیمه عمر نسبتاً کوتاه ولی هر دو دارای فرمولاسیون‌های در دسترس می‌باشند که یک بار تجویز روزانه را میسر می‌سازد. ونلافاکسین و دس‌ونلافاکسین، در مقایسه با سایر داروهای ضد افسردگی، کمترین میزان اتصال پروتئینی را دارا می‌باشند (۳۰-۲۷ درصد). برخلاف اکثر داروهای ضد افسردگی، دس‌ونلافاکسین، کنژوگه شده و تحت متابولیسم گسترده اکسیداتیو قرار نمی‌گیرد. حداقل ۴۵ درصد دس‌ونلافاکسین در مقایسه با میزان ۸-۴٪ ونلافاکسین به صورت تغییر نیافته وارد ادرار می‌شود.

دولکستین، به خوبی جذب شده و نیمه عمر آن حدود ۱۲ ساعت می‌باشد ولی تنها به صورت یک دوز روزانه تجویز می‌گردد. به میزان زیادی (۹۷٪) به پروتئین متصل شده و از

1- Phenelzine
2- Isocarboxazid
3- Tranylcypromine
4- Selegiline
5- Moclobemide
6- Norfluoxetine

جدول ۱-۳۰ مشخصات فارماکوکینتیک بعضی داروهای ضد افسردگی انتخابی

| گروه/ دارو | فراهمی‌زیستی (٪) | نیمه عمر پلاسمایی (ساعت) | نیمه عمر متابولیت فعال (ساعت) | حجم توزیع (L/kg) | اتصال پروتئینی (٪) |
|---|---|---|---|---|---|
| **SSRIs** | | | | | |
| سیتالوپرام | ۸۰ | ۳۳-۳۸ | ND | ۱۵ | ۸۰ |
| اس‌سیتالوپرام | ۸۰ | ۲۷-۳۲ | ND | ۱۲-۱۵ | ۸۰ |
| فلوکستین | ۷۰ | ۴۸-۷۲ | ۱۸۰ | ۱۲-۹۷ | ۹۵ |
| فلووکسامین | ۹۰ | ۱۴-۱۸ | ۱۴-۱۶ | ۲۵ | ۸۰ |
| پاروکستین | ۵۰ | ۲۰-۲۳ | ND | ۲۸-۳۱ | ۹۴ |
| سرترالین | ۴۵ | ۲۲-۲۷ | ۶۲-۱۰۴ | ۲۰ | ۹۸ |
| **SNRIs** | | | | | |
| دولوکستین | ۵۰ | ۱۲-۱۵ | ND | ۱۰-۱۴ | ۹۷ |
| میلناسیپران | ۸۵-۹۰ | ۶-۸ | ND | ۵-۶ | ۱۳ |
| ونلافاکسین[1] | ۴۵ | ۸-۱۱ | ۹-۱۳ | ۴-۱۰ | ۲۷ |
| **سه‌حلقه‌ای‌ها** | | | | | |
| آمی‌تریپتیلین | ۴۵ | ۳۱-۴۶ | ۲۰-۹۲ | ۵-۱۰ | ۹۰ |
| کلومی‌پرامین | ۵۰ | ۱۹-۳۷ | ۵۴-۷۷ | ۷-۲۰ | ۹۷ |
| ایمی‌پرامین | ۴۰ | ۹-۲۴ | ۱۴-۶۲ | ۱۵-۳۰ | ۸۴ |
| **آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_2$** | | | | | |
| نفازودون | ۲۰ | ۲-۴ | ND | ۰/۵-۱ | ۹۹ |
| ترازودون | ۹۵ | ۳-۶ | ND | ۱-۳ | ۹۶ |
| وورتیوکستین | ۷۵ | ۶۶ | ND | ND | ۹۸ |
| **چهار حلقه‌ای‌ها و تک‌حلقه‌ای‌ها** | | | | | |
| آموکساپین | ND | ۷-۱۲ | ۵-۳۰ | ۰/۹-۱/۲ | ۸۵ |
| بوپروپیون | ۷۰ | ۱۱-۱۴ | ۱۵-۲۵ | ۲۰-۳۰ | ۸۵ |
| ماپروتیلین | ۷۰ | ۴۳-۴۵ | ND | ۲۳-۲۷ | ۸۸ |
| میرتازاپین | ۵۰ | ۲۰-۴۰ | ۲۰-۴۰ | ۳-۷ | ۸۵ |
| ویلازودون | ۷۲ | ۲۵ | ND | ND | ND |
| **MAOIs** | | | | | |
| فنل‌زین | ND | ۱۱ | ND | ND | ND |
| سلژیلین | ۴ | ۸-۱۰ | ۹-۱۱ | ۸-۱۰ | ۹۹ |

۱. دس‌ونلافاکسین خواص مشابهی دارد ولی به میزان کمتری متابولیزه می‌شوند.

MAOIs= مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز؛ ND= هیچ یافته‌ای وجود ندارد؛ SNRIs= مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین ـ نوراپی‌نفرین؛ SSRIs= مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین.

طریق CYP2D6 و CYP1A2، به گستردگی تحت متابولیسم اکسیداتیو قرار می‌گیرد. نارسایی کبدی به وضوح میزان دولکستین را برخلاف دس‌ونلافاکسین تحت تأثیر قرار می‌دهد. هم میلناسیپران[1] و هم لوومیلناسیپران[2] پس از جذب خوراکی به خوبی جذب می‌شوند. هردو آنها نیمه عمر کوتاهی داشته و اتصال پروتئینی کمتری نسبت به ونلافاکسین دارند (جدول ۱-۳۰). میلناسیپران و لوومیلناسیپران به‌طور گسترده‌ای در ادرار بدون تغییر دفع می‌شوند. لوومیلناسیپران همچنین تحت تأثیر دس‌اتیلاسیون و با آنزیم 3A3,4 متابولیزه می‌شود.

1- milnacipran 2- levmilnacipran

۲. ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای ــ TCAs، معمولاً به خوبی جذب شده و نیمه عمر طولانی دارند (جدول ۱-۳۰). در نتیجه بـه صـورت یک بـار در روز و شب هـنگام (بـه عـلت اثـرات آرام‌بخشی)، تجویز می‌گردند. داروهای TCAs عمدتاً از طـریق دمتیلاسیون، هیدروکسیلاسیون آروماتیک و گـلوکورونیزه‌شدن، متابولیزه می‌شوند. تـنها ۵٪ داروهـای TCA، دست‌نخورده در ادرار دفع می‌گردد. TCAs، پیش‌ماده سیستم CYP2D6 هستند، لذا سطح سرمی آنها به میزان زیادی تحت تأثیر تجویز داروهای همزمان همچون فلوکستین قرار دارد. در مجموع پلی‌مورفیسم ژنتیکی CYP2D6، ممکن است تحت متابولیسم کم یا بـالای TCAs قرار بگیرد.

TCAهـای بـا آمـین ثـانویه، از جـمله دزیـپرامـین و نورتریپتیلین[1]، فاقد متابولیت‌های فـعال هسـتند و نسبتاً دارای کینتیک خطی می‌باشند. TCAها دارای پنجره درمانی گسترده‌ای هستند و سطح سرمی آنها جهت پیش‌بینی پاسخ و مسمومیت، قابل اتکا می‌باشد.

### C. تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5-HT2

تـرازودون و نـفازودون، بـه سـرعت جـذب مـی‌شوند و تـحت متابولیسم گسترده کبدی قرار می‌گیرند. هـر دو دارو بـه مـیزان بالایی به پروتئین‌های پلاسما متصل شده و به علت متابولیسم بالا فراهمی‌زیستی محدودی دارند. به دلیل نیمه عمر کوتاه آنها، تجویز چندین دوز روزانه را زمـانی کـه بـه عـنوان داروی ضـد افسردگی مصرف می‌شوند، اجتناب‌ناپذیر می‌شود. ترازودون بـه عنوان داروی خواب‌آور با دوز کم و به صورت تک‌دوز به هنگام خواب، تجویز می‌گردد. هـم تـرازودون و هـم نـفازودون دارای متابولیت‌های فعالی هستند که دارای اثرات آنتاگونیستی $5\text{-}HT_2$ مـی‌باشند. نـفازودون مـهارکننده قـدرتمند سـیستم CYP3A4 می‌باشد و با داروهایی که توسط این آنزیم متابولیزه مـی‌شوند، برهمکنش دارد (تداخلات دارویی را بـبینید). ووریـوتیکسن ی مهارکننده قدرتمند ایزوآنزیم‌های CYP و سایر ایزوآنزیم‌ها نبوده و تحت متابولیسم مراحل کونژوگاسیون با گلوکورونیک اسید قرار نـمی‌گیرد. ایـن دارو بـه شـدت بـه پـروتئین‌ها مـتصل شـده و فارماکوکینتیک خطی و وابسته به دوز دارد.

### D. عوامل چهار حلقه‌ای و تک‌حلقه‌ای

بوپروپیون به سرعت جذب شده و میزان اتـصال پـروتئینی آن متوسط (۸۵٪) می‌باشد. تحت متابولیسم گسترده کـبدی قـرار می‌گیرد و در نتیجه اثر گذر اول قابل توجهی خواهد داشت. دارای سه متابولیت فعال، از جمله هیدروکسی بوپروپیون می‌باشد کـه دارای اثرات ضد افسردگی می‌باشد. بوپروپیون دارای حـذف دو مرحله‌ای است که مرحله اول آن حدود ۱ ساعت و مرحـله دوم حدود ۱۴ ساعت به طول می‌انجامد.

آموکساپین، نیز به سرعت جذب شده و اتصال پروتئینی آن حدود ۸۵٪ می‌باشد. نیمه عمر متغیری دارد و دارو معمولاً بـه صورت دوزهای منقسم تجویز می‌گردد. آموکساپین تحت تأثیر متابولیسم گسترده کبدی قرار می‌گیرد. یکی از متابولیت‌های فعال آن به نام ۷- هـیدروکسی آمـوکساپین، مسـدودکننده قـدرتمند گـیرنده $D_2$ مـی‌باشد و دارای اثـرات ضـد سـایکوز مـی‌باشد. ماپروتیلین[2]، نیز به گونه‌ای مشابه، جذب خوراکی خوبی دارد و به میزان ۸۸٪ به پروتئین‌های پلاسمایی متصل می‌شود. متابولیسم کبدی گسترده‌ای دارد.

میرتازاپین، دمتیله شده و سپس هیدروکسیله و گلوکورونیزه می‌شود. ایـزوآنزیم‌های CYP بسیاری از جـمله 2D6، 3A4 و 1A2، در مـتابولیسم مـیرتازاپـین دخـیل مـی‌باشند. نـیمه عـمر میرتازاپین، ۴۰-۲۰ ساعت است و به علت اثرات آرام‌بخش اغلب به صورت تک‌دوز و هنگام عصر، تجویز می‌شود.

ویلازودون به راحتی جذب می‌شود (جدول ۱-۳۰) و جذب آنها هنگامی که با غذاهای چرب داده شود افزایش می‌یابد. این دارو به‌طور گسترده‌ای توسط CYP3A4 و به مقدار کمی توسط CYP2C19 و CYP2D6 مـتابولیزه مـی‌شود. تـنها ۱ درصـد از ویلازودون به‌طور دست نخورده در ادرار دفع می‌شود.

### E. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

داروهای MAO مختلف توسط مسیرهای گوناگـونی، مـتابولیزه می‌شوند ولی طی اثرات گذر اول، از فراهمی‌زیستی آنها کاسته می‌شود. ترانیل سیپرومین، تحت هیدروکسیله و استیله‌شدن قرار می‌گیرد ولی استیلاسیون سهم ناچیزی از متابولیسم فنل‌زین را بـه خـود اخـتصاص مـی‌دهد. سلژیلین، N- دمـتیله و سـپس هیدروکسیله می‌شود. داروهای مـهارکننده MAO بـه خـوبی از دستگاه گوارش جذب می‌شوند.

به علت اثرات بالای گذر اول و تأثیر مهاری آنها بر MAO موجود در روده (تداخل با اثرات تیرامین)، روش‌های آلترناتیوی جهت تجویز در حال معرفی می‌باشند. به عنوان مثال، سلژیلین به هر دو فرم ترانس‌درمال و زیرزبانی در دسترس می‌باشد کـه باعث حذف تأثیرات گوارشی و کبدی بـر دارو مـی‌شود. چـنین

1- Nortriptyline
2- Maprotiline

روش‌هایی باعث کاهش خطر تداخلات غذایی شده و میزان فراهمی‌زیستی را افزایش می‌دهد.

## فارماکودینامیک

همان طور که پیش از این اشاره شد، همه داروهای ضد افسردگی که در حال حاضر، در دسترس می‌باشند، انتقالات مونوآمین را از طریق یکی از مکانیسم‌های متعدد افزایش می‌دهند. شایع‌ترین مکانیسم مهار فعالیت SERT، NET، یا هر دو ناقل مونوآمین می‌باشد (جدول ۲-۳۰). داروهای ضد افسردگی که SERT، NET، یا هر دو را مهار می‌کنند، شامل SSRIs و SNRIs (طبق تعریف) و TCAs می‌باشند. مکانیسم دیگر جهت افزایش فراهمی‌زیستی مونوآمین‌ها، مهار تجزیه آنزیمی آنها می‌باشد (MAOIs). از دیگر استراتژی‌ها می‌توان به افزایش تون مونوآمین از طریق اتصال به اتورسپتورهای پیش‌سیناپسی (میرتازاپین) یا بعضی گیرنده‌های پس‌سیناپسی اختصاصی (آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_2$ و میرتازاپین) اشاره نمود. سرانجام این که، افزایش دسترسی مونوآمین‌ها در فضای سیناپسی، موجب وقوع آبشاری از حوادث و به دنبال آن افزایش رونویسی بعضی پروتئین‌ها و مهار سایرین می‌شود. افزایش چنین پروتئین‌هایی از جمله BDNF، گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta$ و سایر پروتئین‌ها، باعث بروز اثرات و در عین حال عوارض این داروها می‌شود.

### A. مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین

ناقل سروتونین (SERT)، یک گلیکوپروتئین با ۱۲ ناحیه میان غشایی می‌باشد که در غشای انتهایی آکسون و جسم سلولی نورون‌های سروتونرژیک قرار دارد. زمانی که سروتونین خارج سلولی به گیرنده‌های ناقل متصل می‌شود، طی تغییر شکل ایجاد شده در ناقل و سروتونین، $Na^+$ و $Cl^-$ وارد سلول می‌شوند. سپس اتصال $K^+$ داخل سلولی موجب بازگشت ناقل به شکل اصلی و رهاسازی سروتونین به داخل سلول می‌شود. SSRIها با اتصال به نواحی دیگری به جز مکان فعال اتصال سروتونین، باعث مهار آلوستریک ناقل می‌شوند. در دوزهای درمانی، ۸۰٪ فعالیت ناقل، مهار می‌شود. پلی‌مورفیسم‌های عملکردی SERT، تعیین کننده میزان فعالیت ناقل می‌باشند (جدول ۲-۳۰).

SSRIها دارای اثرات کمی بر سایر ناقلین می‌باشند. برخلاف TCAs یا SNRIs، شواهد کمی مبنی بر تأثیر قابل ملاحظه SSRIها بر گیرنده‌های آدرنرژیک $\beta$ یا ناقل نوراپی‌نفرین، NET وجود دارد. اتصال به ناقل سروتونین با مهار تونیک سیستم دوپامینی همراه می‌باشد، هر چند تنوعات فراوانی در میزان این اثرات بین افراد مختلف وجود دارد. SSRIs به میزان قابل ملاحظه‌ای به سایر گیرنده‌ها، از جمله هیستامین، موسکارینی و یا ... متصل نمی‌شوند.

### B. داروهایی که هر دو ناقل سروتونین و نوراپی‌نفرین را مهار می‌کنند

تعداد زیادی از داروهای ضد افسردگی دارای اثرات مخلوط مهاری بر هر دو ناقل نوراپی‌نفرین و سروتونین می‌باشند. داروهای جدیدتر این گروه (ونلافاکسین و دولوکستین) که با علامت اختصاری SNRIs نشان داده می‌شوند، حال آنکه گروه قدیمی‌تر (ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای) به صورت TCAs و براساس ساختار خود نام‌گذاری شده‌اند.

۱. مهارکننده انتخابی بازبرداشت سروتونین - نوراپی‌نفرین: SNRIها هم به ناقلین سروتونین و هم نوراپی‌نفرین متصل می‌شوند. NET از لحاظ ساختاری بسیار مشابه ناقل 5-HT می‌باشد که همچون ناقل سروتونین یک کمپلکس ۱۲ رشته‌ای میان غشایی است که به صورت آلوستریک به نوراپی‌نفرین متصل می‌شود. NET همچنین تمایل متوسطی نسبت به دوپامین دارد.

ونلافاکسین یک مهارکننده ضعیف NET می‌باشد حال آنکه دس‌ونلافاکسین[1]، دولوکستین[2]، و میلناسیپران[3] مهارکننده نسبتاً یکسان NET و SERT می‌باشد. از این گذشته، تمایل اغلب SNRIها به SERT بیش از NET می‌باشد. تفاوت SNRIها با TCAها آن است که این داروها فاقد اثرات ضد هیستامین، اثرات مهارکننده آدرنرژیک $\alpha$ و آنتی‌کولینرژیک می‌باشند. بنابراین با توجه به تحمل بهتر داروهای SNRI توسط بیماران، تجویز این داروها نسبت به TCAs در درمان MDD ارجح می‌باشد.

۲. داروهای ضد افسردگی سه‌حلقه‌ای: داروهای TCA دارای عملکردی مشابه SNRI می‌باشند و به نظر می‌رسد، اثرات ضد افسردگی آنها عمدتاً ناشی از مهار بازبرداشت 5-HT و نوراپی‌نفرین می‌باشد. تمایل به SERT و NET داروهای TCA به میزان قابل ملاحظه‌ای، مختلف می‌باشد. به عنوان مثال کلومی‌پرامین تمایل نسبی کمتری به NET دارد ولی به شدت به SERT متصل می‌شود. چنین اثرات انتخابی کلومی‌پرامین به ناقل سروتونین در درمان OCD به کار گرفته شده است. از سوی دیگر TCAهای آمین ثانویه، دسیپرامین و نورتریپتیلین، از اثرات

1- desvenlafaxine
2- Duloxetine
3- Milnacipran

**جدول ۲-۳۰ اثرات داروهای ضد افسردگی بر بسیاری از گیرنده‌ها و ناقلین**

| داروی ضد افسردگی | AchM | $\alpha_1$ | $H_1$ | $5\text{-}HT_2$ | NET | SERT |
|---|---|---|---|---|---|---|
| آمی تریپتیلین | +++ | +++ | ++ | ۰/+ | + | ++ |
| آموکساپین | + | ++ | + | +++ | ++ | + |
| بوپروپیون | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰/+ | ۰ |
| سیتالوپرام/ اس‌سیتالوپرام | ۰ | ۰ | ۰ | | ۰ | +++ |
| کلومی‌پرامین | + | ++ | + | + | + | +++ |
| دزیپرامین | + | + | + | ۰/+ | +++ | + |
| دوکسپین | ++ | +++ | +++ | ۰/+ | + | + |
| فلوکستین | ۰ | ۰ | ۰ | ۰/+ | ۰ | +++ |
| فلووکسامین | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | +++ |
| ایمی‌پرامین | ++ | + | + | ۰/+ | + | ++ |
| ماپروتیلین | + | + | ++ | ۰/+ | ++ | ۰ |
| میرتازاپین | ۰ | ۰ | +++ | + | + | ۰ |
| نفازودون | ۰ | + | ۰ | ++ | ۰/+ | + |
| نورتریپتیلین | + | + | + | + | ++ | + |
| پاروکستین | + | ۰ | ۰ | ۰ | + | +++ |
| پروتریپتیلین | +++ | + | + | + | +++ | + |
| سرترالین | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | +++ |
| ترازودون | ۰ | ++ | ۰/+ | ++ | ۰ | + |
| تریمی‌پرامین | ++ | ++ | +++ | ۰/+ | ۰ | ۰ |
| ونلافاکسین | ۰ | ۰ | ۰ | ۰ | + | ++ |
| وورتیوکستین[1] | ND | ND | ND | ND | + | +++ |

۱. وورتیوکستین یک آگونیست نسبی گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ و $5\text{-}HT_{1B}$ و آنتاگونیست گیرنده‌های $5\text{-}HT_3$ و $5\text{-}HT_7$ و مهارکننده SERT می‌باشد.

AchM= گیرنده موسکارینی استیل‌کولین؛ $\alpha_1$= گیرنده آدرنرژیک $\alpha_1$؛ $H_1$= گیرنده هیستامینی ۱؛ $5HT_2$= گیرنده سروتونینی $5\text{-}HT_2$؛ NET= ناقل نوراپی‌نفرین؛ SERT= ناقل سروتونین.

+/0، تمایل ناچیز؛ +: تعامل کم؛ ++: تمایل متوسط؛ +++: تمایل زیاد.

نسبتاً انتخابی‌تری بر NET برخوردار می‌باشند. اگرچه ایمی‌پرامین، آمین ثالثیه TCA، عمدتاً نسبت به سروتونین تمایل دارد، متابولیت آن دسیپرامین، با مهار بیشتر NET، بین اثرات آن توازن ایجاد می‌نماید.

از عوارض شایع داروهای TCA، می‌توان به خشکی دهان و یبوست اشاره نمود که به تأثیرات مهم ضدموسکارینی بسیاری از این داروها نسبت داده می‌شود. داروهای TCA همچنین آنتاگونیست قدرتمند گیرنده هیستامینی $H_1$ می‌باشند. داروهای TCA همچون دوکسپین[1] گاهی به عنوان داروی خواب‌آور تجویز می‌شوند و همچنین به علت اثرات آنتی‌هیستامین در درمان خارش نیز کاربرد دارد. مهار گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ با اثرات ارتوستاتیک به ویژه در بیماران مسن‌تر همراه می‌باشد.

**C. تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5-HT**

اثر اصلی هر دو داروی نفازودون و ترازودون، بلوک گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$ می‌باشد. مهار این گیرنده در انسان‌ها و حیوانات باعث بروز اثراتِ ضد اضطراب، آنتی‌سایکوتیک و ضد افسردگی گردیده است. به گونه‌ای معکوس، آگونیست‌های گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$ همچون لیزرژیک اسید (LSD) و مسکالین، اغلب توهم‌زا و اضطراب‌زا می‌باشند. گیرنده $5\text{-}HT_{2A}$ یک گیرنده متصل به پروتئین G می‌باشد که در نئوکورتکس پراکنده می‌باشد.

نفازودون مهارکننده ضعیف SERT و NET است ولی همچون متابولیت‌هایش، آنتاگونیست قدرتمند گیرنده

1- Doxepine

پس‌سیناپسی $5\text{-}HT_{2A}$ می‌باشد. ترازودون همچنین مهارکننده ضعیف اما انتخابی SERT با اثرات خفیفی بر NET می‌باشد. متابولیت عمده آن، m-CPP، آنتاگونیست قدرتمند $5\text{-}HT_2$ است که بسیاری از اثرات مفید ضد افسردگی ترازودون به عملکرد متابولیت آن نسبت داده می‌شود. ترازودون همچنین دارای اثرات مهارکننده ضعیف تا متوسط بر گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha$ پیش‌سیناپسی و همچنین آنتاگونیست قدرتمند گیرنده $H_1$ می‌باشد. همان‌طور که در بالا توضیح داده شد ووریتوکستین اثرات چند مدلی در انواع مختلف گیرنده 5-HT داشته و یک مهارکننده آلوستریک SERT است. این دارو اثرات شناخته شده‌ای بر گیرنده نوراپی‌نفرین یا دپامین ندارد.

**D. ضد افسردگی‌های چهارحلقه‌ای و تک‌حلقه‌ای**

اثرات بوپروپیون به میزان کمی شناخته شده است. بوپروپیون و متابولیت عمده آن، هیدروکسی بوپروپیون، مهارکننده‌های خفیف تا متوسط بازجذب نوراپی‌نفرین و دوپامین در مطالعات حیوانی می‌باشند، هر چند به نظر می‌رسد این تأثیرات ارتباط کمی با اثرات ضد افسردگی دارو داشته باشند. یکی از اثرات مهم بوپروپیون، نقش آن بر رهاسازی پیش‌سیناپسی کاته‌کولامین می‌باشد. در مطالعات حیوانی، بوپروپیون باعث افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین پیش‌سیناپسی و تا حد کمتری دوپامین می‌شود. در واقع بوپروپیون هیچگونه اثر مستقیمی بر سیستم سروتونینی ندارد.

میرتازاپین، فارماکولوژی پیچیده‌ای دارد. آنتاگونیست اتورسپتورهای $\alpha_2$ پیش‌سیناپسی است و رهاسازی نوراپی‌نفرین و 5-HT، هر دو را افزایش می‌دهد. به علاوه، میرتازاپین، آنتاگونیست گیرنده‌های $5\text{-}HT_2$ و $5\text{-}HT_3$ می‌باشد. در نهایت، میرتازاپین، آنتاگونیست قدرتمند گیرنده $H_1$ است که با اثرات آرام‌بخش دارو همراهی دارد.

اثرات آموکساپین و ماپروتیلین، شبیه سایر TCAها، همچون دسیپرامین می‌باشد. هر دو مهارکننده‌های قدرتمند NET و مهارکننده‌های ضعیف‌تر SERT می‌باشند. در مجموع هر دو دارای اثرات ضد کولینرژیک می‌باشند. برخلاف TCAها یا سایر داروهای ضد افسردگی، آموکساپین، مهارکننده متوسط گیرنده $D_2$ پیش‌سیناپسی است. به طور مشابه، آموکساپین نیز اثراتی ضد سایکوز دارد.

ویلازودون یک مهارکننده قدرتمند بازجذب سروتونین و یک آگونیست نسبی گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1A}$ می‌باشد. آگونیست‌های نسبی گیرنده $5\text{-}HT_{1A}$ نظیر بوسپیرون به نظر می‌رسد که اثرات ضد افسردگی و ضد اضطراب متوسط یا کمی دارند.

**E. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز**

مهارکننده‌های MAO با اثر مهاری بر مونوآمین اکسیداز در نورون‌ها و افزودن محتوای مونوآمین، اثرات خود را اعمال می‌نمایند. MAO-A هم در نورون‌های دوپامینی و هم نوراپی‌نفرینی وجود دارد و عمدتاً در مغز، روده، جفت و کبد یافت می‌شود. پیش‌ماده‌های عمده آن، نوراپی‌نفرین، اپی‌نفرین و سروتونین می‌باشند. MAO-B عمدتاً در نورون‌های سروتونرژیک و هیستامینرژیک یافت می‌شود و در مغز، کبد و پلاکت‌ها پراکنده شده است. MAO-B، عمدتاً بر تیرامین، فنیل‌تیلامین و بنزیل‌آمین اثر می‌کند. هم MAO-A و هم MAO-B، تریپتامین و دوپامین را متابولیزه می‌کنند.

MAOIها براساس میزان اختصاصی‌بودن جهت MAO-A و MAO-B و همچنین برگشت‌پذیر بودن یا برگشت‌ناپذیر بودن اثرات، طبقه‌بندی می‌شوند. فنلزین و ترانیل‌سیپرومین مثال‌هایی از MAOIهای برگشت‌ناپذیر و غیر انتخابی می‌باشند. مکلوبماید یک مهارکننده انتخابی MAO-A به صورت برگشت‌پذیر می‌باشد که البته در ایالات متحده در دسترس نمی‌باشد. مکلوبماید توسط تیرامین از MAO-A جابجا می‌شود که این امر خطر تداخلات غذایی را افزایش می‌دهد. در مقابل سلژیلین، در غلظت‌های کم یک مهارکننده برگشت‌ناپذیر اختصاصی MAO-B می‌باشد. سلژیلین با دوزهای پایین در درمان بیماری پارکینسون مؤثر است ولی در دوزهای بالاتر، مانند سایر این عوامل مهارکننده غیرانتخابی MAO می‌باشد.

## ■ فارماکولوژی بالینی داروهای ضد افسردگی

### اندیکاسیون‌های بالینی

**A. افسردگی**

اندیکاسیون‌های مصرف داروهای ضد افسردگی جهت درمان افسردگی ماژور که مورد تأیید FDA نیز باشند، نسبتاً وسیع می‌باشد. اغلب داروهای ضد افسردگی جهت درمان هر دو فاز حاد و طولانی‌مدت افسردگی اساسی تأیید شده‌اند. اپیزودهای حاد MDD، بدون درمان، ۶ تا ۱۴ ماه پایدار باقی می‌مانند که البته حداقل ۲۰ درصد این اپیزودها، ۲ سال یا بیشتر نیز به طول می‌انجامد.

هدف درمان حاد MDD بهبود کلیه علایم می‌باشد. از آنجایی که داروهای ضد افسردگی به زمانی حدود ۲-۱ ماه یا بیشتر جهت بروز حداکثر اثرات مفید خود نیاز دارند، هیچ بعید نیست که دوره‌ای از درمان ۸ تا ۱۲ هفته با دوزهای درمانی ادامه یابد. تجویز یک دوره داروهای ضد افسردگی حدود ۱۲-۸ هفته، در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد بیماران باعث بهبودی شده است. در صورت عدم کفایت پاسخ، درمان اغلب به عوامل دیگر تغییر می‌یابد یا داروی دیگری نیز افزوده می‌شود. به عنوان مثال در صورت عدم موفقیت درمان تک‌دارویی با عوامل SSRI یا SNRI، بوپروپیون، یک داروی آنتی‌سایکوتیک آتیپیک یا میرتازاپین، ممکن است به رژیم دارویی افزوده شود. ۷۰ تا ۸۰ درصد بیماران با افزودن یا تغییر دارو، بهبودی حاصل می‌کنند. در صورت کفایت پاسخ، ادامه درمان جهت حداقل ۶ تا ۱۲ ماه توصیه می‌شود که باعث کاهش خطر بالقوه عود می‌گردد.

حدوداً ۸۵ درصد بیماران که یک اپیزود MDD را پشت سر گذاشته‌اند، ممکن است حداقل ۱ بار دچار عود بیماری در طول حیات خویش شوند. بسیاری از بیماران بارها دچار عود بیماری می‌شوند که ممکن است این اپیزودها به سوی مراحل جدی‌تر پیشرفت نماید و به صورت مزمن و مقاوم به درمان درآید. بنابراین چندان دور از انتظار نخواهد بود که بسیاری از بیماران نیازمند دریافت درمان نگهدارنده جهت پیشگیری از موارد عود باشند. اگرچه مطالعات با هدف بررسی درمان‌های نگهدارنده بیش از ۵ سال چندان شایع نمی‌باشد اما مطالعات انجام شده بر روی TCAها، SNRIها و SSRIها مؤید اثرات نگهدارنده واضح این عوامل تجویز طولانی‌مدت می‌باشد. بنابراین، درمان نگهدارنده، جهت بیمارانی که ۲ یا تعداد بیشتری اپیزود شدید MDD طی ۵ سال گذشته و یا ۳ یا تعداد بیشتری اپیزود طی طول عمر خود داشته‌اند، به شدت توصیه می‌شود.

تأثیر داروهای ضد افسردگی بر انواع مختلف زیر گروه‌های افسردگی، چندان مشخص نمی‌باشد. به عنوان مثال، بیماران مبتلا به افسردگی دوقطبی، احتمالاً از دریافت داروهای ضد افسردگی حتی در صورت افزودن عوامل تثبیت‌کننده خلق نیز سود نمی‌برند. در واقع، داروهای ضد افسردگی گاهی باعث تبدیل این وضعیت به مانیا یا سیکل‌های سریع‌تر می‌شود. در رابطه با اثرات کلی داروهای ضد افسردگی، در افسردگی تک‌قطبی نیز نظرات متفاوتی وجود دارد به طوری که بعضی از متاآنالیزها مؤید اثرات شگرف می‌باشند و بعضی تنها اثرات درمانی خفیفی را برای آنها قائل می‌باشند. اگرچه، به نظر نمی‌رسد این اختلاف نظرات به زودی پایان یابد ولی همگی بر سر تأثیر مهم داروهای ضد افسردگی در اکثر بیماران توافق نظر دارند.

به نظر می‌رسد مداخلات روان‌درمانی مانند درمان‌های رفتارهای شناختی به اندازه درمان‌های ضد افسردگی، در موارد خفیف تا متوسط افسردگی مؤثر باشد. هر چند رفتاردرمانی اغلب زمان بیشتری می‌برد و هزینه بالاتری نیز می‌طلبد. غالباً روان‌درمانی همراه با درمان با داروهای ضد افسردگی نسبت به هر کدام به تنهایی، مفیدتر می‌باشد.

### B. اختلالات اضطرابی

پس از افسردگی اساسی، اختلالات اضطرابی از پرکاربردترین موارد داروهای ضد افسردگی می‌باشند. تعدادی از SSRIها و SNRIها جهت درمان همه انواع اختلال اضطرابی اساسی از جمله PTSD، OCD اختلال اضطرابی اجتماعی، GAD و اختلال پانیک، تأیید شده‌اند. اختلال پانیک با اپیزودهایی عودکننده از دوره‌های کوتاه ولی طاقت‌فرسای اضطراب مشخص می‌شود که اغلب بدون مقدمه ایجاد می‌شوند. بیماران ممکن است ناگهان از این که مورد حمله قرار می‌گیرند، بترسند یا از موقعیت‌هایی که ممکن است مورد حمله قرار بگیرند، اجتناب نمایند. در مقابل، مشخصه GAD، با وضعیت اضطرابی مزمن، و نگرانی بی‌مورد که تمایل به مزمن شدن دارد، می‌باشد. اگرچه داروهای ضد افسردگی قدیمی‌تر و داروهای خانواده آرام‌بخش - خواب‌آور، همچنان به ندرت جهت درمان اختلالات اضطرابی به کار گرفته می‌شوند، SSRIها و SNRIها به میزان گسترده جایگزین آنها شده‌اند.

بنزودیازپین‌ها (فصل ۲۲ را ببینید)، نسبت به سایر داروهای ضد افسردگی باعث تسکین سریع‌تر اضطراب ژنرالیزه و پانیک هر دو می‌شوند ولی به نظر می‌رسد، داروهای ضد افسردگی حداقل به همان میزان بنزودیازپین‌ها مؤثر باشند، و احتمالاً در درمان طولانی‌مدت چنین اختلالات اضطرابی از بنزودیازپین‌ها، سودمندتر باشند. علاوه بر این داروهای ضد افسردگی فاقد عوارض بنزودیازپین‌ها همچون تحمل و وابستگی می‌باشند.

اختلال وسواسی - اجباری (OCD)، به درمان با ضد افسردگی‌های سروتونرژیک، پاسخ می‌دهد. مشخصه آن افکار اضطراب‌زای مکرر (وسواس) یا انجام اعمالی است که اضطراب فرد را می‌کاهد (اجبار) می‌باشد. کلومی‌پرامین و بسیاری دیگر از داروهای SSRI جهت درمان OCD تأیید شده‌اند که نسبتاً مفید می‌باشند. اغلب رفتار درمانی نیز جهت حصول فواید بیشتر همراه با داروهای ضد افسردگی به کار گرفته می‌شود.

اختلال اضطرابی اجتماعی، وضعیت شایعی است که طی آن

فرد از تعاملات اجتماعی دچار اضطراب می‌باشد. تشخیص این اختلال چندان شایع نمی‌باشد. چنین اضطرابی باعث محدودیت شغلی و روابط شخصی فرد می‌شود. بسیاری از SSRIها و ونلافاکسین جهت درمان این اختلال مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند. بر مبنای بعضی مطالعات، اثربخشی SSRIها در درمان اضطراب اجتماعی بیشتر از تأثیر آنها در MDD بوده است.

PTSD به وضعیتی اطلاق می‌شود که طی آن، حادثه‌ای تروماتیک یا تهدیدکننده حیات، باعث ایجاد افکار اضطراب‌زا یا گوش به زنگ‌بودن، کابوس‌های شبانه و اجتناب از موقعیت‌هایی شود که باعث یادآوری آن خاطرات می‌شوند. داروهای SSRI، خط اول درمان PTSD می‌باشند که ممکن است باعث بهبود بعضی از علایم همچون افکار اضطراب‌زا و هوشیاری بیش از حد، می‌شوند. سایر درمان‌ها همچون روان‌درمانی نیز اغلب جهت حصول نتایج بهتر ضروری می‌باشد.

### C. اختلالات درد

بیش از ۴۰ سال است که مشخص شده است داروهای ضد افسردگی مستقل از اثرات بر خلق، دارای خواص ضد درد نیز می‌باشند. از دهه ۱۹۶۰ داروهای TCA در درمان وضعیت‌های نوروپاتیک و سایر اختلالات درد مورد استفاده قرار گرفته‌اند. درمان‌هایی با اثرات مهاری بر بازبرداشت 5-HT و نوراپی‌نفرین، اغلب در درمان اختلالات درد، مفید بوده‌اند. به نظر می‌رسد مسیرهای مونوآمین صعودی کورتیکواسپاینال (قشری نخاعی)، یکی از مهم‌ترین سیستم‌های اندوژن ضد درد باشند. علاوه بر این، وضعیت‌های درد مزمن، به طور شایع با افسردگی اساسی همراه می‌باشند. TCAها همچنان به طور گسترده در این موارد تجویز می‌گردد و SNRIها نیز به طور روزافزونی، مورد مصرف قرار می‌گیرند. در سال ۲۰۱۰ دولوکستین جهت درمان دردهای مزمن مفصلی و عضلانی به تأیید رسیده است. همان‌طور که پیش از این اشاره شد میلناسیپران جهت درمان فیبرومیالژی به تأیید رسیده است. سایر SNRIها، از جمله دس‌ونلافاکسین و میلناسیپران جهت بسیاری از وضعیت‌های درد از جمله نورالژی پس از هرپس و دردهای مزمن پشت، کاربرد یافته‌اند.

### D. اختلال دیسفوریک قبل از قاعدگی

حدود ۵ درصد خانم‌ها در سنین باروری، در اواخر فاز لوتئال هر سیکل ماهانه، دچار علایم واضح خلقی و فیزیکی می‌شوند. از این جمله می‌توان اضطراب، خلق افسرده، تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، خستگی و انواعی از علایم فیزیکی دیگر اشاره نمود. این علایم اغلب از آنچه در سندرم قبل از قاعدگی[1] دیده می‌شود، شدیدتر می‌باشد و تا حدی باعث مختل‌شدن فعالیت و روابط فرد می‌شود. داروهای SSRI در بسیاری از زنان مبتلا به PMDD مفید می‌باشند و فلوکستین و سرترالین جهت تجویز در چنین مواردی تأییدیه FDA را دریافت نموده‌اند. درمان تنها در ۲ هفته از ماه طی فاز لوتئال نیز همان اثرات درمان مداوم را خواهد داشت. اثرات سریع SSRIها در PMDD، احتمالاً با افزایش سریع میزان پرگننولون ارتباط دارد.

### E. ترک سیگار

در سال ۱۹۹۷، بوپروپیون جهت درمان ترک سیگار مورد تأیید قرار گرفت. حدوداً ۲ برابر افرادی که تحت درمان با بوپروپیون قرار داشتند نسبت به گروهی که دارونما دریافت می‌کردند، اظهار کردند که اصرار کمتری به سیگار کشیدن دارند. علاوه بر این به نظر می‌رسد، بیمارانی که بوپروپیون دریافت می‌دارند، دچار علایم خلقی کمتر و احتمالاً افزایش وزن کمتری طی دوران ترک سیگار می‌شوند. به نظر می‌رسد، بوپروپیون به میزان چسب‌های نیکوتینی ترک سیگار مفید باشد. مکانیسمی که طی آن بوپروپیون در چنین مواردی مؤثر است، ناشناخته است ولی ممکن است دارو بر اثراتی مشابه نیکوتین بر دوپامین و نوراپی‌نفرین اعمال نماید و احتمالاً گیرنده‌های نیکوتینی را آنتاگونیزه نماید. همچنین به نظر می‌رسد، نیکوتین دارای اثرات ضد افسردگی در بعضی از بیماران باشد که بوپروپیون نیز می‌تواند جایگزین چنین اثراتی گردد.

سایر داروهای ضد افسردگی نیز ممکن است در درمان ترک سیگار مؤثر باشند. نورتریپتیلین نیز در موارد ترک سیگار مؤثر بوده است، هر چند این آثار در مقایسه با بوپروپیون چندان متقن نمی‌باشند.

### F. اختلالات مربوط به غذاخوردن

پرخوری عصبی[2] و بی‌اشتهایی عصبی[3]، دو اختلال ناتوان کننده بالقوه می‌باشند. پرخوری عصبی، با اپیزودهایی از بلع مقادیر بالای غذا[4] مشخص می‌شود که به دنبال آن فرد از روش‌های استفراغ کردن آگاهانه و یا داروهای ملین جهت عدم جذب غذا استفاده می‌کند. عوارض ناشی از چنین روش‌هایی، همچون هیپوکالمی بسیار شایع و در مواردی خطرناک می‌باشد. بی‌اشتهایی، عارضه‌ای دیگر است که کاهش دریافت مواد غذایی

1- premenstrual syndrome-PMS
2- Bulimia nervosa
3- anorexia nervosa
4- binges

منجر به کاهش وزن ۱۵ درصدی از وزن ایده‌آل می‌شود و فرد دچار ترس از افزایش وزن می‌باشد و دچار تصور ذهنی بدی از هیکل خود می‌باشد. بی‌اشتهایی اغلب مزمن است و ممکن است در ۱۰ درصد موارد یا بیش از آن کشنده باشد.

به نظر می‌رسد، داروهای ضد افسردگی در درمان پرخوری عصبی و نه بی‌اشتهایی، مؤثر باشند. فلوکستین جهت درمان پرخوری در سال ۱۹۹۶ مورد تأیید قرار گرفته است و سایر داروهای ضد افسردگی نیز اثرات مفیدی در کاهش سیکل‌های binge-purge نشان داده‌اند. عمده درمان بی‌اشتهایی عصبی در حال حاضر تغذیه مجدد، خانواده درمانی و درمان رفتارشناختی می‌باشد.

بوپروپیون دارای اثرات مفیدی در درمان چاقی بوده است. بیماران چاق و غیرافسرده‌ای که تحت درمان با بوپروپیون قرار داشتند، قادر بودند در مقایسه با گروهی که دارونما دریافت می‌کردند تا حدی وزن بیشتری از دست داده و کاهش مربوطه را نیز حفظ نمایند. اگرچه میزان این کاهش وزن چندان قابل توجه نبوده است ولی به نظر می‌رسد انتخاب نسبتاً صحیحی جهت کاهش وزن باشد.

### G. سایر کاربردهای داروهای ضد افسردگی

داروهای ضد افسردگی جهت بسیاری از کاربردهای مدون یا غیرمدون به کار گرفته می‌شوند. شب ادراری در اطفال، یکی از کاربردهای قدیمی‌تر بعضی از TCAها بوده است ولی امروزه به علت عوارض جانبی مربوطه کمتر مورد تجویز قرار می‌گیرند. دولکستین، یک SNRI است که جهت درمان بی‌اختیاری‌های ادراری استرس در اروپا مورد تأیید قرار گرفته است. به نظر می‌رسد، بسیاری از ضد افسردگی‌های سروتونرژیک در درمان علایم وازوموتور حوالی یائسگی مفید باشند. دس‌ونلافاکسین جهت درمان علایم وازوموتور تحت بررسی FDA قرار دارد و مطالعات مؤید آن است که SSRIها، ونلافاکسین و نفازودون نیز احتمالاً مؤثر می‌باشند. اگرچه داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک، عمدتاً باعث بروز عوارض جانبی جنسی می‌شوند ولی بعضی از این اثرات ممکن است در درمان بعضی اختلالات جنسی دیگر مفید باشد. به عنوان مثال داروهای SSRI باعث تأخیر ارگاسم در بعضی از بیماران شده‌اند. به همین جهت SSRIها، گاه در درمان انزال زودهنگام، تجویز می‌گردند. علاوه بر این بوپروپیون در درمان عوارض جانبی جنسی ناشی از داروهای SSRI کاربرد دارد، هر چند چنین اثراتی هنوز در کارآزمایی‌ها با حضور گروه کنترل تأیید نشده است.

## انتخاب یک داروی ضد افسردگی

اولین نکته در انتخاب داروی ضد افسردگی، اندیکاسیون آن می‌باشد. همه اختلالات به گونه‌ای یکسان به همه داروهای ضد افسردگی پاسخ نمی‌دهند، هر چند در درمان MDD دشوار است بتوان ادعا نمود که یک داروی ضد افسردگی از دیگری مؤثرتر است. بنابراین انتخاب یک داروی ضد افسردگی در درمان افسردگی، عمدتاً با در نظر گرفتن ملاحظاتی همچون هزینه، در دسترس بودن، عوارض جانبی، پتانسیل تداخلات دارویی، سابقه و پاسخ قبلی بیمار و ترجیح بیمار صورت می‌پذیرد. سایر عوامل از جمله سن، جنس و وضعیت پزشکی فرد نیز ممکن است به عنوان راهنما در انتخاب داروی ضد افسردگی، مدنظر قرار بگیرد. به عنوان مثال، افراد سالمند، به ویژه به اثرات داروهای ضد کولینرژیک TCAها حساس می‌باشند.

از سوی دیگر، اثرات مهارکننده CYP3A4 داروهای SSRI همچون فلوواکسامین تجویز این دارو در افراد مسن را دشوار می‌سازد چرا که فلوواکسامین ممکن است با بسیاری از داروهایی که مورد مصرف سالمندان می‌باشد، تداخل ایجاد نماید. پیشنهاد شده است که زنان بهتر از مردان عوامل سروتونینی بهتر از ضد افسردگی‌های TCA یا نورآدرنرژیک تحمل می‌کنند ولی یافته‌هایی که چنین تفاوت جنسیتی را شرح دهند، چندان قوی به نظر نمی‌رسند. بیمارانی که از گلوکوم با زاویه بسته رنج می‌برند، در صورت مصرف داروهای ضد افسردگی نورآدرنرژیک دچار تشدید علایم می‌شوند، حال آنکه به نظر می‌رسد، بوپروپیون و سایر داروهای ضد افسردگی در کاهش دامنه تشنج در بیماران مبتلا به صرع مؤثر باشند.

در حال حاضر، داروهای SSRI به طور گسترده با عنوان خط اول در درمان MDD و اختلالات اضطرابی تجویز می‌گردند. محبوبیت این داروها به علت سهولت مصرف، قابلیت تحمل و بی‌خطر بودن دارو در دوزهای بالا می‌باشد. دوز شروع SSRIها، اغلب همان دوز درمانی در اغلب بیماران می‌باشد و بنابراین احتمالاً تیتراسیون ضروری نمی‌باشد. در مجموع اغلب داروهای SSRI، درَ دسترس عموم قرار دارند و چندان گران‌قیمت نیز نمی‌باشند. سایر این عوامل از جمله SNRIها، بوپروپیون و میرتازاپین، نیز داروهای خط اول در درمان MDD می‌باشند. بوپروپیون، میرتازاپین و نفازودون، داروهای ضد افسردگی با حداقل عوارض جنسی می‌باشند و اغلب به همین علت تجویز می‌گردند. هر چند به نظر نمی‌رسد، بوپروپیون در درمان اختلالات اضطرابی مؤثر باشد و قابلیت تحمل آن در بیماران مضطرب کم می‌باشد. اندیکاسیون عمده بوپروپیون، در درمان

افسردگی اساسی از جمله افسردگی‌های فصلی (زمستانی) می‌باشد. کاربردهای غیرمدون بوپروپیون، شامل درمان اختلال بیش‌فعالی ـ نقص توجه[1] می‌باشد. همچنین بوپروپیون به وفور جهت تشدید آثار درمانی، همراه با سایر داروهای ضد افسردگی مورد مصرف قرار می‌گیرد. اندیکاسیون عمده مصرف میرتازاپین، درمان افسردگی اساسی می‌باشد، هر چند اثرات آنتی‌هیستامین قدرتمند آن منجر به استفاده از آن به عنوان داروی خواب‌آور و همچنین درمان کمکی جهت افزایش تأثیر داروهای ضد افسردگی می‌شود.

امروزه، داروهای TCA و MAOI به عنوان درمان‌های خط دوم و سوم در موارد MDD، محسوب می‌شوند. دوزهای بالای TCA و MAOI، هر دو از پتانسیل کشندگی برخوردار می‌باشند و جهت حصول دوز درمانی نیازمند تیتراسیون می‌باشند، دارای عوارض جانبی شدید و تداخلات دارویی جدی می‌باشند. نتیجه آنکه درمان MDD با عوامل دارویی فوق صرفاً به کسانی محدود می‌شود که نسبت به سایر عوامل درمانی پاسخ مناسبی نشان نداده‌اند. به طور واضح، اینها بیمارانی هستند که تنها به MAOIها یا TCAها پاسخ می‌دهند. بنابراین MAOIها و TCAها، احتمالاً در بیماران افسرده مقاوم به درمان، تجویز می‌گردد.

کاربرد داروهای ضد افسردگی در درمان‌هایی غیر از MDD، نیازمند عوامل ویژه‌ای می‌باشد. به عنوان مثال، به نظر می‌رسد، TCAها و SNRIها در درمان وضعیت‌های درد نسبت به سایر داروهای ضد افسردگی مفیدتر باشند. SSRIها و داروی سه‌حلقه‌ای بسیار سروتونرژیک، کلومی‌پرامین در درمان OCD مؤثر است، حال آنکه داروهای ضد افسردگی نورآدرنرژیک در درمان چنین اختلالی، کمک‌کننده نمی‌باشند. بوپروپیون و نورتریپتیلین دارای اثرات مفیدی در ترک سیگار می‌باشند، حال آنکه داروهای SSRIs، چندان تأثیری نداشته‌اند. بنابراین، جهت درمان‌های غیر از افسردگی، انتخاب عمدتاً بر شناخت آثار مفید یک داروی ضد افسردگی خاص یا یک کلاس دارویی جهت اندیکاسیونی خاص، استوار می‌باشد.

## مقدار مصرف

دوز مطلوب یک داروی ضد افسردگی به اندیکاسیون دارو و بیمار بستگی دارد. دوز شروع دارو جهت درمان افسردگی توسط SSRIها و SNRIs و بعضی از داروی جدیدتر، اغلب همان دوزدرمانی می‌باشد (جدول ۳-۳۰). بیمارانی که بعد از گذشت حداقل ۴ هفته از آغاز درمان هیچ پاسخی نشان نمی‌دهند یا

**جدول ۳-۳۰ حدود دوزاژ داروهای ضد افسردگی**

| دارو | دوزاژ مؤثر درمانی (mg/d) |
|---|---|
| **SSRIs** | |
| سیتالوپرام | ۶۰-۲۰ |
| اس‌سیتالوپرام | ۳۰-۱۰ |
| فلوکستین | ۶۰-۲۰ |
| فلوواکسامین | ۳۰۰-۱۰۰ |
| پاروکستین | ۶۰-۲۰ |
| سرترالین | ۲۰۰-۵۰ |
| **SNRIs** | |
| ونلافاکسین | ۳۷۵-۷۵ |
| دس‌ونلافاکسین | ۲۰۰-۵۰ |
| دولوکستین | ۱۲۰-۴۰ |
| میلناسیپارین | ۲۰۰-۱۰۰ |
| **سه‌حلقه‌ای‌ها** | |
| آمی‌تریپتیلین | ۳۰۰-۱۵۰ |
| کلوپیرامین | ۲۵۰-۱۰۰ |
| دزیپرامین | ۳۰۰-۱۵۰ |
| دوکسپین | ۳۰۰-۱۵۰ |
| ایمی‌پرامین | ۳۰۰-۱۵۰ |
| نورتریپتیلین | ۱۵۰-۵۰ |
| پروتریپتیلین | ۶۰-۱۵ |
| تریمی‌پرامین مالئات | ۳۰۰-۱۵۰ |
| **آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_2$** | |
| نفازودون | ۵۰۰-۳۰۰ |
| ترازودون | ۳۰۰-۱۵۰ |
| **سه‌حلقه‌ای‌ها و تک‌حلقه‌ای‌ها** | |
| آموکساپین | ۴۰۰-۱۵۰ |
| بوپروپیون | ۴۵۰-۲۰۰ |
| ماپروتیلین | ۲۲۵-۱۵۰ |
| میرتازاپین | ۴۵-۱۵ |
| **MAOIs** | |
| ایزوکربوکسازید | ۶۰-۳۰ |
| فنلزین | ۹۰-۴۵ |
| سلژیلین | ۵۰-۲۰ |
| ترانیل سیپرومین | ۶۰-۳۰ |

MAOIs= مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز؛ SNRIs= مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین ـ نوراپی‌نفرین؛ SSRIs= مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین.

1- Attention deficit hyperkinetic disorder-ADHD

پاسخ کمی نشان می‌دهند، ممکن است به درمان با دوزهای بالاتر پاسخ دهند، هر چند مشکل بتوان، فواید دوزهای بالاتر SSRIها، SNRIها و سایر داروهای ضد افسردگی جدیدتر را تبیین نمود. در بیمارانی که به دوزهای پایین‌تر پاسخ نمی‌دهند، عموماً دوز دارو جهت رسیدن به حداکثر دوزاژ، تا میزان تحمل وی، تیتر می‌شود. بعضی از بیماران ممکن است به دوزهای پایین‌تر از حد معمول توصیه شده نیز پاسخ دهند. معمولاً TCAها و MAOها جهت رسیدن به میزان دوزاژ درمانی نیازمند تیتراسیون طی چندین هفته می‌باشند. تعیین دوز مطلوب TCA، همچنین از طریق ارزیابی سطح سرمی TCA نیز امکان‌پذیر می‌باشد.

بعضی از اختلالات اضطرابی، نیازمند دریافت دوزهای بالاتر داروهای ضد افسردگی نسبت به آنچه در درمان افسردگی اساسی تجویز می‌گردد، می‌باشند. به عنوان مثال، بیماران تحت درمان جهت OCD، اغلب نیازمند دریافت دوز توصیه شده حداکثری یا حتی گاهی بیش از حداکثر توصیه شده جهت اختلال افسردگی اساسی می‌باشند. همچنین حداقل دوز پاروکسیتین جهت درمان مؤثر اختلال پانیک از حداقل دوز مورد نیاز جهت درمان مؤثر افسردگی بیشتر می‌باشد.

در درمان اختلالات درد، اغلب تجویز دوز حداقل TCAها، کافی می‌باشد. به عنوان مثال، دوز ۲۵-۵۰mg/d ایمی‌پرامین، احتمالاً در درمان دردهای مرتبط با نوروپاتی مفید می‌باشد که در واقع دوزهای غیردرمانی جهت MDD می‌باشد. در مقابل، داروهای SNRIها اغلب با همان دوز مصرفی در افسردگی، جهت اختلالات درد نیز توصیه می‌شوند.

## عوارض جانبی

اگرچه، بعضی از عوارض جانبی در میان تمامی داروهای ضد افسردگی مشترک می‌باشد، ولی اغلب آنها اختصاصی گروه ویژه‌ای از داروها بوده و تابع اثرات فارماکودینامیک آنها می‌باشد. هشدار FDA در مورد تجویز تمام داروهای ضد افسردگی، در نظر داشتن خطر افزایش خودکشی در بیماران زیر سن ۲۵ می‌باشد. براساس این هشدار، ۴ درصد بیمارانی که زیر ۲۵ سال سن دارند پس از دریافت این داروها، دچار افکار خودکشی و یا ژست آن و البته نه خودکشی واقعی می‌شوند. این میزان نسبت به گروه بیمارانی که دارونما دریافت داشته‌اند ۲ برابر بوده است. در سنین بالای ۲۵ سال و به ویژه ۶۵ سال هیچگونه خطری مبنی بر افزایش افکار یا ژست‌های خودکشی با مصرف داروهای ضد افسردگی دیده نشده است. اگرچه گروه کوچکی از بیماران ممکن است به دنبال مصرف داروهای ضد افسردگی دچار افکار خودکشی شوند ولی باید به این نکته توجه داشت که عدم درمان اپیزودهای افسردگی اساسی در تمامی سنین از عوامل خطر عمده بروز خودکشی‌های کامل می‌باشد.

### A. مهارکننده‌های انتخابی مهار بازبرداشت سروتونین

عوارض جانبی شایع‌ترین داروهای ضد افسردگی مورد تجویز، SSRIها، را می‌توان از اثر مهاری شدید آنها بر SERT، پیش‌بینی نمود. SSRIها باعث افزایش تون سروتونرژیک، نه تنها در مغز بلکه در بدن می‌شوند. افزایش فعالیت سروتونرژیک در دستگاه گوارش با بروز عوارضی چون تهوع، استفراغ، اسهال و سایر سندرم‌های گوارشی همراه می‌باشد. عوارض گوارشی معمولاً در مراحل اولیه درمان خود را نشان می‌دهد و پس از ۱ هفته، به تدریج بهبود می‌یابد. افزایش تون سروتونرژیک در سطح طناب نخاعی و بالاتر با اختلالات عملکرد جنسی و علاقه همراه می‌باشد. در نتیجه حداقل ۴۰-۳۰ درصد بیماران تحت درمان با SSRIها، گزارشاتی مبنی بر کاهش میل جنسی، ارگاسم به تأخیر افتاده و یا کاهش برانگیختگی را عنوان می‌نمایند. عوارض جنسی دارو تا زمانی بیمار، داروی ضد افسردگی دریافت می‌نماید، ادامه می‌یابد ولی ممکن است طی زمان کاهش یابد.

از دیگر عوارض جانبی مرتبط با اثرات سروتونرژیک SSRIها می‌توان به افزایش سردرد، بی‌خوابی یا پرخوابی اشاره نمود. بعضی از بیماران با دریافت SSRIs به ویژه پاروکستین دچار افزایش وزن می‌شوند. قطع ناگهانی SSRIها با نیمه عمر کوتاه، همچون پاروکستین و سرترالین با بروز سندرم قطع در بعضی از بیماران همراه است که مشخصاتی همچون سرگیجه، پاراستزی و ... داشته و ۱ تا ۲ روز بعد از قطع مصرف آغاز و تا ۱ هفته یا بیشتر ادامه می‌یابد.

بسیاری از داروهای ضدافسردگی در دسته C طبقه‌بندی تراتوژن در سیستم FDA قرار دارند. یک رابطه معناداری بین مصرف پاروکستین و نقص‌های دیواره قلبی در مواجهه با این دارو در سه ماه نخست حاملگی وجود دارد. بنابراین پاروکستین در دسته D قرار دارد. سایر عوارض احتمالی ناشی از SSRIs پس از تولد شامل فشارخون ریوی می‌باشد که هنوز به طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است.

### B. مهارکننده‌های بازبرداشت سروتونین ـ نوراپی‌نفرین و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای

SNRIها دارای عوارض سروتونرژیک بسیاری هستند که با اثرات

SSRIها مرتبط می‌باشد. علاوه بر این، SNRIها ممکن است دارای اثرات نورآدرنرژیک همچون افزایش فشارخون، ضربان قلب و افزایش فعالیت CNS همچون بی‌خوابی، اضطراب و تحریک‌پذیری باشند. به نظر می‌رسد اثرات همودینامیک SNRIها در اغلب بیماران مشکل‌زا نباشد. افزایش وابسته به دوز فشارخون یکی دیگر از عوارض نسبتاً شایع اقسام سریع‌الاثر ونلافاکسین می‌باشد تا سایر داروهای SNRIها. همچنین عوارض جانبی قلبی بسیاری از موارد مصرف دوزهای بالای ونلافاکسین گزارش شده است تا سایر داروهای SNRI یا SSRI. دولکستین در بیماران با سابقه‌ای از آسیب کبدی، به ندرت باعث عوارض کبدی شده است. قطع مصرف SNRIها، شباهت‌هایی با قطع مصرف SSRIها دارد.

عوارض جانبی عمده TCAها در بخش‌های پیشین توضیح داده شده است. به نظر می‌رسد اثرات آنتی‌کولینرژیک از شایع‌ترین این عوارض باشند. از این جمله می‌توان به خشکی دهان، یبوست، احتباس ادراری، تاری دید و گیجی اشاره نمود. چنین عوارضی در میان TCAهای آمین‌های ثالثیه همچون TCAها و آمی‌تریپتیلین شایع‌تر از آمین‌های ثانویه همچون دسی‌پرامین و نورتریپتیلین می‌باشد. همچنین اثرات بلوک‌کننده داروهای TCA بر گیرنده $\alpha$ باعث هیپوتانسیون ارتوستاتیک نیز می‌شوند. اثرات آنتاگونیستی $H_1$ داروهای TCA با افزایش وزن و آرام‌بخشی همراهی دارد. داروهای TCA، عوامل ضد آریتمی گروه 1A می‌باشند (فصل ۱۴ را ببینید) و در دوزهای بالاتر آریتمی‌زا هستند. عوارض جنسی به ویژه در مصرف TCAهای سروتونرژیک همچون کلومی‌پرامین، شایع می‌باشد. قطع مصرف داروهای TCA، با عوارض مشخص سندرم قطع همچون بازگشت کولینرژیک و علایم شبه آنفولانزا همراهی دارد.

### C. تعدیل‌کننده‌های 5-HT

از عوارض جانبی شایعی که با اثرات آنتاگونیستی $5\text{-}HT_2$ همراهی دارند، می‌توان به آرام‌بخشی و اختلالات گوارشی اشاره نمود. اثرات آرام‌بخشی به ویژه در مورد ترازودون تا حدی مشخص‌تر می‌باشد. بنابراین چندان عجیب نیست که در حال حاضر اولین اندیکاسیون مصرف ترازودون جهت بی‌خوابی می‌باشد. به نظر می‌رسد اثرات گوارشی بیشتر وابسته به دوز باشند و از آنچه در مصرف SSRIها و SNRIها دیده می‌شوند، خفیف‌تر باشد. اثرات جنسی طی درمان با نفازودون و ترازودون شایع نیست، که نتیجه انتخابی‌بودن بیشتر اثرات سروتونرژیک دارو بر گیرنده $5\text{-}HT_2$ نسبت به SERT می‌باشد، هر چند موارد نادری از پریاپیسم در مصرف ترازودون دیده شده است. اثرات بلوک‌کننده $\alpha$ هر دو داروی ترازودون و نفازودون، منجر به بروز هیپوتانسیون ارتوستاتیک وابسته به دوز در بعضی از بیماران می‌شود. مصرف نفازودون با بروز عوارض کبدی از جمله موارد نادر کشنده و نارسایی‌های کبدی فولمینانت همراه است که در مواردی نیاز به انجام پیوند را ضروری می‌سازد. شیوع عوارض کبدی جدی نفازودون ۱ در هر ۲۵۰۰۰۰ یا ۱ در هر ۳۰۰۰۰۰ بیمار ـ سال، تخمین زده می‌شود. همچون آنچه که در SSRIs دیده می‌شود اصلی‌ترین عارضه جانبی وورتیوکستین اثرات سروتونرژیک و اثرات گوارشی وابسته به دوز به ویژه تهوع، اختلالات جنسی می‌باشد. دوزهای بالای ووریتوکستین سبب افزایش عوارض گوارشی و اختلالات جنسی آن می‌شود. خطر تراتوژنیک ووریتوکستین شناخته نشده اما همچون سایر ضد افسردگی‌ها جزء عوامل طبقه‌بندی شده در دسته C می‌باشد.

### D. چهارحلقه‌ای‌ها و تک‌حلقه‌ای‌ها

آموکساپین، گاهی با سندرم پارکینسون ناشی از اثرات بلوک‌کننده $D_2$ همراهی دارد. میرتازاپین، دارای اثرات آرام‌بخش قابل توجهی می‌باشد. ماپروتیلین تمایل نسبتاً بالایی نسبت به NET دارد که احتمالاً در ایجاد عوارض جانبی شبه TCA و به طور نادر صرع، دخیل می‌باشد. بوپروپیون به ندرت با اثراتی همچون آژیتاسیون، بی‌خوابی و بی‌اشتهایی همراهی دارد. ویلازودون تا حدودی ممکن است میزان ناراحتی گوارشی نظیر تهوع و اسهال را افزایش دهد که این مسئله نسبت به SSRIs شدیدتر است.

### E. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

شایع‌ترین عارضه جانبی داروهای MAOI که منجر به قطع مصرف این داروها می‌شود، هیپوتانسیون ارتوستاتیک و افزایش وزن می‌باشد. علاوه بر این داروهای مهارکننده MAO غیرانتخابی و غیرقابل برگشت با بالاترین میزان عوارض جنسی در میان داروهای ضد افسردگی همراهی دارند. عدم ارگاسم، عارضه‌ای نسبتاً شایع است با دوزهای درمانی بعضی از انواع MAOIها می‌باشد. اثرات شبه‌آمفتامینی بعضی از MOAIها با عوارضی چون فعال‌شدن، کم‌خوابی و بی‌قراری در بعضی بیماران همراه می‌باشد. اثرات آرام‌بخشی فنل‌زین از هر دو داروی سلژیلین و ترانیل‌سیپرومین بیشتر می‌باشد. گیجی نیز از عوارض مرتبط با دوزهای بالای MAOIها، می‌باشد. از آنجایی که داروهای مهارکننده MAO، متابولیسم تیرامین و آمین‌های خوراکی مشابه را مهار می‌کنند، ممکن است منجر به بروز

تداخلات خطرناک غذایی خاص و یا تداخل با داروهای سروتونرژیک گردد (بخش تداخلات را نگاه کنید). در نهایت آنکه قطع ناگهانی MAOIها باعث تظاهرات شبه‌هذیانی همراه با سایکوز، تحریک‌پذیری و گیجی می‌گردد.

## دوز بیش از حد (Overdose)

تلاش‌هایی که به منظور خودکشی انجام می‌شود، یکی از عواقب شایع و ناخوشایند افسردگی اساسی می‌باشد. میزان خطر انجام خودکشی کامل در سراسر طول عمر فردی که جهت MDD مدتی را در بیمارستان بستری بوده است، ۱۵٪ می‌باشد. مصرف بیش از حد دارو شایع‌ترین روش جهت اقدام به خودکشی می‌باشد و داروهای ضد افسردگی به ویژه TCAها به کرات مورد مصرف قرار می‌گیرند. موارد مسمومیت منجر به آریتمی‌های خطرناک، تاکی‌کاردی‌ها و فیبریلاسیون بطنی می‌شود. علاوه بر این تغییرات فشارخون و اثرات آنتی‌کولینرژیک از جمله تغییرات وضعیت ذهنی و صرع نیز گاهی در موارد مصرف بیش از حد داروهای TCA دیده می‌شود. دوز ۱۵۰۰ میلی‌گرم از ایمی‌پرامین یا آمی‌تریپتیلین (ذخیره کمتر از ۷ روز داروی ضد افسردگی)، جهت بروز اثرات مرگبار در اکثر بیماران، کافی می‌باشد. شواهدی از بروز عوارض در کودکانی که حتی دوز ۱۰۰ میلی‌گرم را دریافت می‌کنند، نیز وجود دارد. درمان عموماً شامل ارزیابی‌های قلبی، حمایت از مجاری هوایی و لاواژ معدی می‌باشد. کربنات سدیم، اغلب جهت جداکردن TCA از کانال‌های سدیمی قلبی، تجویز می‌گردد.

مسمومیت با داروهای MAOI باعث بروز آثار متعددی از جمله ناپایداری‌های اتونوم، علایم هیپرآدرنرژیک، علایم سایکوتیک، گیجی، هذیان، تب و تشنج می‌شود. اقدامات درمانی در موارد دوزهای بیش از حد MAO، ارزیابی قلبی، حمایت‌های حیاتی و لاواژ معدی می‌باشد.

در مقایسه با داروهای TCA و MAO، سایر داروهای ضد افسردگی در موارد مصرف بیش از حد، عموماً ایمن‌تر می‌باشند. میزان کشندگی با مسمومیت داروهای SSRI به تنهایی، ناشایع می‌باشد. به طور مشابه موارد مسمومیت با SNRI نسبت به TCA بسیار کم‌خطرتر می‌باشد، هر چند مسمومیت ونلافاکسین با برخی عوارض قلبی همراه است که آن را نسبت به سایر داروهای SSRI کمتر ایمن می‌سازد. مسمومیت با بوپروپیون با صرع همراه است و مسمومیت با میرتازاپین، ممکن است منجر به آرام‌بخشی، اختلال تمرکز و تاکی‌کاردی گردد. در مورد داروهای جدیدتر، موارد مسمومیت‌های کشنده اغلب ناشی از تجویز آنها با سایر داروها، از جمله الکل می‌باشد. کنترل موارد مسمومیت با داروهای ضد افسردگی جدید نیز شامل تخلیه معده، حمایت‌های حیاتی به عنوان اقدامات اولیه می‌باشد.

## تداخلات دارویی

داروهای ضد افسردگی به میزان زیادی همراه با سایر داروهای سایکوتروپیک و غیرسایکوتروپیک تجویز می‌گردد. پتانسیل‌هایی جهت بروز تداخلات با اکثر داروهای ضد افسردگی وجود دارد ولی جدی‌ترین آنها مربوط به داروهای MAOI و تا حد کمتری TCAها می‌باشد.

### A. مهارکننده‌های انتخابی بازبرداشت سروتونین

شایع‌ترین تداخلات با داروهای SSRI، تداخلات فارماکوکینتیک می‌باشد. به عنوان مثال، پاروکستین و فلوکستین از مهارکننده‌های قدرتمند CYP2D6 می‌باشند (جدول ۴-۳۰). بنابراین تجویز سوبستراهای 2D6 از جمله TCAها منجر به افزایش غلظت ناگهانی و غیرقابل پیش‌بینی داروهای سه‌حلقه‌ای می‌شود که نتیجه آن عوارض احتمالی داروهای TCA خواهد بود. به گونه‌ای مشابه فلوواکسامین، یک مهارکننده CYP3A4، می‌تواند به طور همزمان میزان سوبسترای تجویز شده جهت این آنزیم مانند دیلتیازم را افزایش داده و منجر به برادی‌کاردی و افت فشارخون گردد. سایر داروهای SSRI، همچون سیتالوپرام یا اس‌سیتالوپرام، نسبتاً فاقد تداخلات فارماکوکینتیک می‌باشند. از جدی‌ترین این تداخلات با داروهای SSRI، تداخلات فارماکودینامیک آنها با داروهای مهارکننده MAO می‌باشد که منجر به سندرم سروتونینی می‌گردد (به ادامه مراجعه نمایید).

### B. مهارکننده‌های اختصاصی بازبرداشت سروتونین - نوراپی‌نفرین و ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای

داروهای SNRIs، نسبت به SSRI دارای تداخلات کمتری با CYP450 می‌باشند. ونلافاکسین یک پیش‌ماده است ولی یک مهارکننده CYP2D6 یا سایر ایزوآنزیم‌ها نمی‌باشد، حال آنکه دس‌ونلافاکسین، یک پیش‌ماده کم‌اهمیت‌تر CYP3A4 می‌باشد. دولکستین، مهارکننده متوسط CYP2D6 است که می‌تواند غلظت TCA و یا سایر پیش‌ماده‌های CYP2D6 را افزایش دهد. با توجه به اینکه میلناسیپران یک سوبسترای قدرتمند برای القاکننده‌های قوی نظیر CYP450 نیست و اتصال پروتئینی بالایی ندارد و به‌طور گسترده‌ای بدون تغییر در ادرار دفع می‌شود. با احتمال زیاد تداخل دارویی فارماکوکینتیکی ندارد. از سوی دیگر

جدول ۴-۳۰ تداخلات دارویی برخی از ضد افسردگی‌های CYP450

| آنزیم | پیش‌ماده | مهارکننده | القاءکننده |
|---|---|---|---|
| 1A2 | TCAهای آمین ثالثیه، دولوکستین، تئوفیلین، فناستین، سه‌حلقه‌ای‌ها (دمتیلاسیون)، کلوزاپین، دیازپام، کافئین | فلوواکسامین، فلوکستین، موکلوبامید، راملتئون | تنباکو، امپرازول |
| 2C19 | سه‌حلقه‌ای‌ها، سیتالوپرام (نسبتاً)، وارفارین، تولبوتامید، فنی‌توئین، دیازپام | فلوکستین، فلوواکسامین، سرترالین، ایمی‌پرامین، کتوکونازول، امپرازول | ریفامپین |
| 2D6 | ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAها)، بنزتروپین، پرفنازین، کلوزاپین، هالوپریدول، کدئین/ اکسی‌کدون، ریس‌پریدون، ضد آریتمی‌های کلاس IC، بلوک‌کننده‌های بتا، ترازودون، پاروکستین، ماپروتیلین، آموکساپین، دولوکستین، میرتازاپین (نسبی)، ونلافاکسین، بوپروپیون | فلوکستین، پاروکستین، دولوکستین، هیدروکسی بوپروپیون، متادون، سایمتیدین، هالوپریدول، کینیدین، ریتوناویر | فنوباربیتال، ریفامپین |
| 3A4 | سیتالوپرام، اس‌سیتالوپرام، TCAها، گلوکوکورتیکوئیدها، آندروژن‌ها/ استروژن‌ها، کاربامازپین، اریترومایسین، بلوک‌کننده‌های کانال‌های $Ca^{2+}$، مهارکننده‌های پروتئاز، سیلدنافیل، آلپرازولام، تریازولام، وین‌کریستین/ وین‌بلاستین، تاموکسی‌فن، زولپیدم | فلوواکسامین، نفازودون، سرترالین، فلوکستین، سایمتیدین، فلوکونازول، اریترومایسین، مهارکننده‌های پروتئاز، کتوکونازول، وراپامیل | باربیتورات‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، ریفامپین، مودافینیل، کاربامازپین |

گزارش شده که لوومیلناسیپران سوبسترای CYP3A4 بوده و دوزاژ دارو بایستی در هنگامی که مهارکننده‌های CYP3A4 نظیر کتوکونازول مصرف می‌شود کمتر از شرایط معمول باشد. همچون سایر داروهای ضدافسردگی سروتونرژیک، مصرف همزمان SNRIها و MAOIها، کنتراندیکه می‌باشد.

میزان غلظت داروهای TCA ممکن است حین تجویز همزمان مهارکننده‌های CYP2D6 یا به علت سایر عوامل سرشتی افزایش یابد. حدوداً ۷ درصد جمعیت سیاه‌پوستان ایالات متحده، دارای پلی‌مورفیسم CYP2D6 هستند که با متابولیسم آهسته TCAها و سایر پیش‌ماده‌های 2D6 ارتباط دارد. ترکیب یک مهارکننده CYP2D6 شناخته شده و یک TCA در بیماری که متابولیزه‌کننده آهسته می‌باشد، منجر به بروز اثرات افزایش می‌شوند. چنین تداخلاتی به طور نادر در مواردی از مسمومیت با داروهای TCA، گزارش شده است. همچنین تجویز همزمان داروهای TCA با داروهای دیگری که دارای تأثیرات آنتی‌کولینرژیک و ضد هیستامینی هستند، همچون بنزتروپین یا دیفن‌هیدرامین باعث تشدید اینگونه اثرات می‌شود. به گونه‌ای مشابه، داروهای ضد فشارخون نیز ممکن است هیپوتانسیون ارتوستاتیک القا شده توسط داروهای TCA را تشدید نمایند.

**C. تعدیل‌کننده‌های گیرنده 5-HT**

نفازودون یک مهارکننده ایزوآنزیم CYP3A4 است که قادر است غلظت و نهایتاً بسیاری از عوارض داروهای وابسته به این ایزوآنزیم را تشدید نماید. به عنوان مثال، سطح تریازولام طی تجویز همزمان آن با نفازودون افزایش می‌یابد، در نتیجه کاهش ۷۵ درصدی دوزاژ این دارو، توصیه می‌گردد. همچنین تجویز همزمان نفازودون و سیمواستاتین با افزایش ۲۰ برابری غلظت پلاسمایی سیمواستاتین[1] همراه بوده است.

ترازودون، یک سوبسترا و نه یک مهارکننده قدرتمند برای CYP3A4 می‌باشد. در نتیجه، ترکیب ترازودون با مهارکننده‌های قدرتمند CYP3A4، همچون ریتوناویر یا کتوکونازول، ممکن است به افزایش قابل توجه میزان ترازودون بینجامد. ووریتوکستین یک سوبسترای CYP2D6 و 2B6 بوده و توصیه می‌شود هنگامی که با فلوکستین و بوپروپیون مصرف می‌شود دوز دارو به نصف تقلیل یابد. القا ایزوآنزیمی CYP نظیر ریفامپین، کاربامازپین و فنی‌توئین ممکن است سطح سرمی ووریتوکستین را کاهش داده و ممکن است نیازمند افزایش دوز این دارو (ووریتوکستین) باشد.

**D. ضد افسردگی‌های چهارحلقه‌ای و تک‌حلقه‌ای**

بوپروپیون عمدتاً توسط CYP2B6 متابولیزه می‌شود و متابولیسم آن احتمالاً توسط داروهایی همچون سیکلوفسفامید، که سوبسترا

1- Simvastatin

2B6 می‌باشند، دستخوش تغییر می‌شود. متابولیت عمده بوپروپیون، هیدروکسی بوپروپیون، یک مهارکننده متوسط CYP2D6 می‌باشد که می‌تواند میزان دسی‌پرامین را افزایش دهد. از تجویز بوپروپیون در بیمارانی که MAOIها را دریافت می‌کنند، باید اجتناب نمود.

میرتازاپین، سوبسترای بسیاری از آنزیم‌های CYP450 از جمله 2D6، 3A4 و 1A2 می‌باشد. در نتیجه داروهایی که این ایزوآنزیم‌ها را مهار می‌کنند، ممکن است غلظت میرتازاپین را افزایش دهند، هر چند میرتازاپین مهارکننده این آنزیم‌ها نمی‌باشد. اثرات آرام‌بخش میرتازاپین در حضور سایر تضعیف‌کننده‌های CNS از جمله الکل و بنزودیازپین‌ها، تشدید می‌گردد.

آموکساپین و ماپروتیلین مسؤول اغلب تداخلات دارویی شایع در گروه داروهای TCA می‌باشند. هر دو پیش‌ماده CYP2D6 هستند و در صورت تجویز همزمان با سایر مهارکننده‌ها، از جمله فلوکستین، باید احتیاطات لازم به عمل آید. آموکساپین و ماپروتیلین، هر دو دارای اثرات ضد کولینرژیک و ضد هیستامینی می‌باشند که باعث تشدید اثرات داروهایی می‌شوند که پروفایل مشابهی دارند.

با توجه به اینکه ویلازودون سوبسترای CYP3A4 است مهارکننده‌های CYP3A4 نظیر کتوکونازول می‌توانند سطح سرمی و غلظت ویلازودون را تا ۵۰٪ افزایش دهند. از سوی دیگر خود ویلازودون مهارکننده یا القاکننده پرقدرت سایر ایزوآنزیم‌های CYP نبوده و تنها ممکن است القاکننده خفیف آنزیم CYP2C19 باشد.

### E. مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز

داروهای MAOI با دو گروه دارویی به طور جدی تداخل دارند. اولین گروه تداخلات فارماکودینامیک داروهای MAOI با داروهای سروتونرژیک از جمله SSRIها، SNRIها و اغلب داروهای TCA و بعضی داروهای ضد درد از جمله مپریدین می‌باشد. تداخل داروهای MAOI با داروهای سروتونرژیک، ممکن است به بروز سندرم سروتونینی[1] که تهدیدکننده حیات است، بینجامد (فصل ۱۶ را ببینید). به نظر می‌رسد سندرم سروتونین ناشی از تحریک بیش از حد گیرنده‌های 5-HT در هسته مرکزی خاکستری و مدولا باشد. علایم از خفیف تا کشنده متغیر می‌باشد و شامل ترياد شناختی (هذیان، کما)، اتونوم (افزایش فشارخون، تاکی‌کاردی، تعریق) و سوماتیک (میوکلونوس، هیپررفلکسی و ترمور) می‌باشد. همه داروهای ضد افسردگی سروتونرژیک باید حداقل ۲ هفته قبل از آغاز داروهای MAOI قطع شوند. فلوکستین، به علت نیمه عمر طولانی، باید ۴ تا ۵ هفته قبل از آغاز داروهای MAOI قطع شود و به گونه‌ای معکوس، داروهای MAOI باید حداقل ۲ هفته قبل از شروع داروهای سروتونرژیک قطع شوند.

دومین گروه تداخلات شدید با داروهای MAOI، حین تجویز همزمان این داروها و دریافت تیرامین یا سوبستراهای مقلد سمپاتیک مهارکننده MAO از طریق مواد غذایی، به وقوع می‌پیوندد. یک داروی MAOI، از تجزیه تیرامین در روده جلوگیری کرده و باعث افزایش دوز سرمی و اثرات نورآدرنرژیک محیطی از جمله افزایش قابل ملاحظه فشارخون می‌گردد. بیمارانی که تحت درمان با MAOIها قرار داشته و مقادیر بالایی از تیرامین را طی رژیم غذایی دریافت می‌دارند، ممکن است دچار افزایش فشارخون بدخیم و به دنبال آن سکته‌های مغزی یا انفارکتوس‌های میوکارد شوند. بنابراین بیمارانی که داروهای MAOI دریافت می‌کنند، نیازمند رژیم‌های غذایی حاوی تیرامین پایین هستند و باید از غذاهایی همچون پنیر مانده، آب جو، محصولات سویا و سوسیس‌های خشک که حاوی مقادیر بالای تیرامین می‌باشند، اجتناب نمایند (فصل ۹ را ببینید). تجویز همزمان سایر داروهای مقلد سمپاتیک مشابه و MAOIها نیز منجر به بروز افزایش فشارخون واضح می‌شود. بنابراین مصرف داروهای بدون نسخه سرماخوردگی که حاوی فرآورده‌های سودوافدرین[2] و فنیل‌پروپانولامین[3] می‌باشند، در بیمارانی که داروهای MAOIها دریافت می‌کنند منع مصرف دارد.

1- Serotonin syndrome
2- Pseudoephedrine
3- Phenylpropanolamine

## پاسخ مطالعه مورد

فلوکسیتین، سردسته داروهای SSRI، تداخلات فارماکودینامیکی و فارماکوکینتیکی متعددی دارد. فلوکستین یک مهار کننده CYP450 2D6 بوده و بنابراین می‌تواند متابولیسم سوبستراهای آنزیم 2D6 نظیر پروپرانولول و سایر $\beta$ بلوکرها، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، ترامادول و اپیوئیدهای نظیر متادون، کدئین و اکسی‌کدون، آنتی‌سایکوتیک‌هایی نظیر هالوپریدول و تیوریدازین و بسیاری از سایر داروها را مهار کند. این مهار متابولیسم می‌تواند سبب افزایش معنی‌دار سطح پلاسمایی سایر داروهایی شود که به صورت همزمان مصرف می‌شوند و می‌تواند سبب افزایش عوارض جانبی ناشی از دارو شود. فلوکستین همچون مهار قدرتمند انتقال سروتونین می‌تواند برهمکنش فارماکودینامیکی خاصی با انتقال پیام سروتونرژیکی داشته باشد. ترکیب ترامادول با فلوکستین گاهی سبب بروز سندرم سروتونین می‌شود که با تعریق، ناپایداری اتونوم، میوکلونوس، تشنج و کوما مشخص می‌شود. ترکیب فلوکستین با MAOI منع مصرف دارد زیرا خطر بروز سندرم سروتونینی افزایش می‌یابد. علاوه بر این از ترکیب مپریدین با MAOI بایستی اجتناب نمود.

## PREPARATIONS AVAILABLE

| Generic name | available as |
|---|---|
| **SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS** | |
| Citalopram | Generic, Celexa |
| Escitalopram | Generic, Lexapro |
| Fluoxetine | Generic, Prozac, Prozac Weekly |
| Fluvoxamine* | Generic |
| Paroxetine | Generic, Paxil |
| Sertraline | Generic, Zoloft |
| **SEROTONIN NOREPINEPHRINE REUPTAKE INHIBITORS** | |
| Desvenlafaxine | Pristiq |
| Duloxetine | Generic, Cymbalta |
| Levomilnacipran | Fetzima |
| Milnacipran** | Savella |
| Venlafaxine | Generic, Effexor |
| **5-HT RECEPTOR MODULATORS** | |
| Nefazodone | Generic |
| Trazodone | Generic, Desyrel |
| Vortioxetine | Brintellix |
| **TRICYCLICS** | |
| Amitriptyline | Generic, Elavil |
| Amoxapine | Generic |
| Clomipramine* | Generic, Anafranil |
| Desipramine | Generic, Norpramin |
| Doxepin | Generic, Sinequan |
| Imipramine | Generic, Tofranil |
| Nortriptyline | Generic, Pamelor |
| Protriptyline | Generic, Vivactil |
| Trimipramine | Surmontil |
| **TETRACYCLIC AND UNICYCLIC AGENTS** | |
| Amoxipine | Generic |
| Bupropion | Generic, Wellbutrin |
| Maprotiline | Generic |
| Mirtazapine | Generic, Remeron |
| Vilazodone | Viibryd |
| **MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS** | |
| Isocarboxazid | Marplan |
| Phenelzine | Generic, Nardil |
| Selegiline | Generic, Eldepryl |
| Tranylcypromine | Generic, Parnate |

*Labeled only for obsessive-compulsive disorder.
**Labeled only for fibromyalgia.

خلاصه: داروهای ضد افسردگی

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **مهارکننده‌های اختصاصی بازبرداشت سروتونین (SSRIs)** | | | | |
| • فلوکستین<br>• سیتالوپرام<br>• اس‌سیتالوپرام<br>• پاروکستین<br>• سرترالین | بلوک بسیار انتخابی ناقل سروتونینی (SERT)، اثرات خفیف بر ناقل نوراپی‌نفرین (NET) | افزایش حاد فعالیت سیناپس‌های سروتونرژیک، تغییرات آهسته در چندین مسیر پیام‌رسانی و فعالیت نوروتروفیک | افسردگی ماژور، اختلالات اضطرابی، اختلالات پانیک، اختلال وسواسی ـ اجباری، اختلال استرس پس از تروما (PTST)، علایم وازوموتور قبل از یائسگی، اختلالات غذاخوردن (پرخوری) | نیمه عمر حدود ۱۵-۷۵ ساعت. فعالیت خوراکی دارد. سمیت: قابل تحمل ولی باعث اختلال عملکرد جنسی می‌شود. تداخلات: بعضی اثرات مهاری بر CYP (فلوکستین: 2D6، 3A4؛ فلوواکسامین: 1A2؛ پاروکستین: 2D6). |
| • فلوواکسامین مشابه داروهای بالاست ولی تنها جهت اختلال وسواسی ـ اجباری، مورد تأیید قرار گرفته است. | | | | |
| **مهارکننده‌های بازبرداشت نوراپی‌نفرین ـ سروتونین (SNRIs)** | | | | |
| • دولوکستین<br>• ونلافاکسین<br>• لوومیلناسیپران | مهار انتخابی و متوسط NET و SERT | افزایش حاد فعالیت سیناپسی سروتونرژیک و آدرنرژیک، در غیر این صورت مشابه SSRIها | افسردگی ماژور، اختلالات دردهای مزمن فیبرومیالژیا، علایم قبل از یائسگی | سمیت: آنتی‌کولینرژیک، آرامش‌بخشی، فشارخون بالا (ونلافاکسین)، تداخلات: بعضی مهارکننده‌های CYP2D6 می‌باشند (دولوکستین، دس‌ونلافاکسین) CYP3A4 با میلناسیپران تداخل می‌کند. |
| • دس‌ونلافاکسین: متابولیت دس‌متیل ونلافاکسین، متابولیسم غالباً طی فاز II می‌باشد تا فاز CYP. | | | | |
| **ضد افسردگی‌های سه‌حلقه‌ای (TCAs)** | | | | |
| • ایمی‌پرامین<br>• بسیاری دیگر | اثرات مخلوط و متغیر بر مهار NET و SERT | همچون SNRIها و مهار قبول توجه سیستم عصبی اتونوم و گیرنده‌های هیستامین | افسردگی ماژور که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهد. اختلالات درد مزمن، بی‌اختیاری، اختلال وسواسی ـ اجباری (کلومی‌پرامین) | نیمه عمر طولانی. سوبسترای CYP. متابولیت‌های فعال. سمیت: اثرات آنتی‌کولینرژیک. اثرات بلوک‌کننده $\alpha$ آرامش‌بخشی، افزایش وزن، آریتمی، تشنج در دوزهای بالا. تداخلات: القاکننده‌ها و مهارکننده‌های CYP |
| **آنتاگونیست‌های $5\text{-}HT_2$** | | | | |
| • نفازودون<br>• ترازودون | مهار گیرنده‌های $5\text{-}HT_{2A}$، نفازودون هم چنین به میزان کمی SERT را مهار می‌کند | ترازودون، متابولیتی به نام m-cpp تولید می‌کند که گیرنده‌های $5HT_{2A,2C}$ را مهار می‌کند. | افسردگی ماژور، آرامش‌بخشی و خواب‌آوری (ترازودون) | نسبتاً نیمه عمر کوتاهی دارد، متابولیت‌های فعال دارد. سمیت: بلوک متوسط گیرنده‌های $\alpha$ و $H_1$ (ترازودون). تداخلات: نفازودون، مهار CYP3A4 |
| • ووریتوکستین | آنتاگونیست گیرندهای $5\text{-}HT_3$، $5\text{-}HT_7$ و $5\text{-}HT_{1D}$<br>آگونیست نسبی گیرنده‌های $5\text{-}HT_{1B}$<br>آگونیست گیرنده $5\text{-}HT_{1A}$ و مهار SERT | تعدیل کامل سیستم سروتونرژیک | افسردگی ماژور | به‌طور کامل و گسترده از طریق CYP2D6 و کونژوگاسیون گلوکورونیک اسید متابولیزه می‌شود. سمیت: اختلالات گوارشی، اختلالات جنسی تداخلات: اثرات افزایشی با عوامل سروتونرژیک دارد |

خلاصه: داروهای ضد افسردگی (ادامه)

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **چهارحلقه‌ای‌ها، تک‌حلقه‌ای‌ها** | | | | |
| • بوپروپیون<br>• آموکساپین<br>• ماپروتیلین<br>• میرتازاپین | افزایش فعالیت نوراپی‌نفرین و دوپامین (بوپروپیون). مهار SERT<NET (آموکساپین و ماپروتیلین). افزایش رهاسازی نوراپی‌نفرین، 5-HT (میرتازاپین) | رهاسازی پیش‌سیناپسی کاته‌کولامین ولی فاقد اثرات بر 5-HT (بوپروپیون). آموکساپین و ماپروتیلین مشابه TCAs می‌باشند. | افسردگی ماژور، ترک سیگار (بوپروپیون)، آرام‌بخشی (میرتازاپین)، آموکساپین و ماپروتیلین به ندرت تجویز می‌گردند | متابولیسم وسیع در کبد. سمیت: کاستن آستانه تشنج (آموکساپین، بوپروپیون) آرام‌بخشی و افزایش وزن (میرتازاپین). تداخلات: مهار CYP2D6 (بوپروپیون) |
| **مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs)** | | | | |
| • فنل‌زین<br>• ترانیل‌سیپرومین<br>• سلژیلین | مهار MAO-A و MAO-B (فنل‌زین، غیرانتخابی). مهار انتخابی و غیرقابل برگشت MAO-B (دوز پایین سلژیلین) | جذب پوستی سلژیلین به میزانی می‌رسد که باعث مهار MAO-A می‌شود. | افسردگی ماژور که به سایر داروها پاسخ نمی‌دهد، بیماری پارکینسون (سلژیلین) | حذف بسیار آهسته. سمیت: افت فشارخون، بی‌خوابی. تداخلات: بحران فشارخون با تیرامین و سایر مقلدهای سمپاتیکی غیرمستقیم. سندرم سروتونین با عوامل سروتونرژیکی، مپریدین |



فصل ۳۱

# ضددردهای اوپیوئیدی و آنتاگونیست‌ها

## مطالعه مورد

آقای ۶۰ ساله‌ای با سابقه بیماری انسدادی ریوی مزمن ولی متوسط به علت شکستگی استخوان لگن طی یک سانحه رانندگی به اورژانس آورده می‌شود. او از درد شدید شاکی می‌باشد. مناسب‌ترین دارو جهت تسکین درد فوری وی چه می‌باشد؟ آیا احتیاطات خاصی لازم می‌باشد؟

مورفین، نمونه اصلی آگونیست‌های اوپیوئیدی می‌باشد که مدت‌هاست تأثیر بسزای آن در تسکین دردهای شدید شناخته شده می‌باشد. میوه گیاه خشخاش مخزن اصلی مواد اصلی این ماده خام می‌باشد. Serturner در سال ۱۸۰۳، مورفین، آلکالوئید خالص را از این گیاه جدا نمود و آن را مورفین نام نهاد که از کلمه Morpheus که خدای خواب در یونان باستان بوده است، گرفته شده است. در مقایسه با سایر داروهایی که کارکرد ضددرد دارند، مورفین داروی استاندارد و مرجع می‌باشد. این داروها در مجموع ضددردهای اوپیوئیدی نامیده می‌شوند و نه تنها شامل مشتقات آلکالوئیدی طبیعی و نیمه صناعی می‌شوند بلکه شامل انواع صناعی و سایر داروهایی با اثرات شبه اوپیوئیدی (که توسط آنتاگونیست غیرانتخابی نالوکسان سرکوب می‌شوند) و چندین پپتید اندوژن که با چندین زیر گروه گیرنده اوپیوئیدی تداخل دارند، نیز می‌باشند.

## ■ فارماکولوژی پایه ضددردهای اوپیوئیدی

### منشأ

تریاک، منشأ مورفین می‌باشد که از گیاه خشخاش با نام علمی Papaver somniferum یا Palbum، به دست می‌آید. با خراش‌دادن میوه گیاه خشخاش، شیره‌ای سفید رنگ خارج می‌شود که پس از مدتی در اثر مجاورت با هوا، قهوه‌ای رنگ و چسبنده می‌شود که تریاک خام نام دارد. تریاک حاوی آلکالوئیدهای بسیاری می‌باشد. مهم‌ترین این آلکالوئیدها، مورفین است که در غلظت ۱۰٪ در آن وجود دارد. کدئین به صورت تجاری از مورفین تهیه می‌شود.

### طبقه‌بندی و شیمی

واژه اوپیوئید بیانگر تمام ترکیباتی هستند که بر گیرنده اوپیوئیدی مؤثر هستند. واژه اوپیات به‌طور خاص بیانگر آلکالوئیدهای خاص نظیر کدئین، مورفین، تبائین و پاپاورین می‌باشد. در مقابل نارکوتیک به منظور بیان داروهای خواب‌آور به کار می‌رود که در ایالات متحده به یک کلمه رایج و قانونی تغییر پیدا کرده است. داروهای اوپیوئیدی به صورت آگونیست کامل، آگونیست نسبی و آنتاگونیست می‌باشند. مورفین آگونیست کامل گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ (مو) است که مهم‌ترین گیرنده ضددرد اوپیوئیدی می‌باشد (جدول ۱-۳۱). در مقابل، کدئین به عنوان آگونیست نسبی (ضعیف) گیرنده مو ($\mu$) عمل می‌کند. سایر زیرگروه‌های گیرنده‌ای اوپیوئیدی شامل گیرنده‌های $\delta$ (دلتا) و $\kappa$ (کاپا) می‌باشند. یک جانشینی ساده یک گروه آلیل بر سطح نیتروژن و افزودن یک گروه هیدروکسیل به آگونیست کامل مورفین باعث

جدول ۱-۳۱ زیر گروه‌های گیرنده اوپیوئیدی، عملکرد آنها و میزان تمایل آنها به پپتیدهای درون‌زاد

| زیر گروه گیرنده | عملکرد | تمایل پپتیدهای اوپیوئید درون‌زاد |
|---|---|---|
| $\mu$(مو) | ضد درد نخاعی و فوق نخاعی؛ آرام‌بخشی، سرکوب تنفس، کاهش ترانزیت روده، تنظیم رهاسازی هورمون‌ها و نوروترانسمیترها | دی‌نورفین‌ها < انکفالین‌ها < اندورفین‌ها |
| $\delta$ (دلتا) | ضددردی نخاعی و فوق نخاعی، تنظیم رهاسازی هورمون‌ها و نوروترانسمیترها | اندورفین‌ها و دی‌نورفین‌ها < انکفالین‌ها |
| $\kappa$ (کاپا) | ضددردی تمامی و فوق نخاعی، اثرات روانی، کاهش ترانزیت روده | اندورفین‌ها و انکفالین‌ها >> دی‌نورفین‌ها |

ایجاد نالوکسان می‌شود که **آنتاگونیست** پرقدرت گیرنده مو می‌باشد. ساختار بعضی از این ترکیبات در ادامه این فصل نشان داده شده است. بعضی از اوپیوئیدها همچون نالبوفین[1] یک آگونیست ـ آنتاگونیست مخلوط، قادر به ایجاد اثرات آگونیستی (یا آگونیست نسبی) در سطح یکی از زیر گروه‌های گیرنده‌ای و اثرات آنتاگونیستی بر سطح زیر گروهی دیگر می‌باشند. خواص فعال‌کنندگی گیرنده و تمایل داروهای ضددرد اوپیوئیدی با دستکاری ساختار شیمیایی آنها قابل افزایش می‌باشد. علاوه بر این، تغییرات صورت پذیرفته بر برخی از ضد دردهای اوپیوئیدی در کبد نیز باعث اثرات بیشتر ضددرد این داروها می‌شود. از لحاظ شیمیایی، اوپیوئیدهایی که از تریاک مشتق شده‌اند، مشتقات فنانترن (Phenanthrene) می‌باشند که دارای چهار یا تعداد بیشتری حلقه متصل به هم می‌باشند حال آنکه اغلب اوپیوئیدهای صناعی دارای مولکول‌های ساده‌تری می‌باشند.

## پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد

آلکالوئیدهای اوپیوئیدی (مانند مورفین)، با تأثیر بر گیرنده‌هایی از دستگاه اعصاب مرکزی که به پپتیدهای آندوژن خاصی، با خواص فارماکولوژیکی مشابه اپیوئیدها، پاسخ می‌دهند، باعث ایجاد بی‌دردی می‌شوند. این مواد درون‌زاد، امروزه با نام عمومی پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد شناخته می‌شوند.

تا به امروز سه خانواده عمده پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد با جزئیات شرح داده شده‌اند. **اندورفین‌ها**[2]، پنتاپپتیدهای انکفالینی متیونین ـ **انکفالین**[3] **(مت‌انکفالین)** و لوسین ـ انکفالین[4] **(لو- انکفالین)** و **دی‌نوروفین‌ها**[5]. میزان تمایل زیر گروه گیرنده‌های اوپیوئیدی به این سه گروه پپتیدی، با هم همپوشانی دارد (جدول ۱-۳۱).

پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد، از سه پیش‌ساز پروتئینی مشتق شده‌اند: پره‌پرو ـ اوپیوملانوکورتین (POMC)[6]، پره‌پروانکفالین[7] (پروانکفالین A) و پره‌پرودینورفین[8] (پروانکفالین $\beta$). POMC حاوی توالی مت ـ انکفالین، $\beta$- اندورفین‌ها، و بسیاری از پپتیدهای غیر اوپیوئیدی از جمله هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH)، بتالیپوتروپین، و هورمون محرکه ملانوسیت می‌باشد. پره‌پروانکفالین حاوی ۶ کپی از مت ـ انکفالین و مجدد ۱ کپی از لوانکفالین می‌باشد. لو- و مت ـ انکفالین دارای تمایل نسبتاً بالاتری نسبت به گیرندهٔ $\delta$ (دلتا) هستند تا گیرنده‌های اوپیوئدی $\mu$ (مو) (جدول ۱-۳۱). پره‌پرودی‌نورفین از مجموعه چندین پپتید اوپیوئیدی فعال ساخته شده که حاوی توالی لو ـ انکفالین می‌باشند. از این جمله می‌توان به **دی‌مورفین A**، **دی‌مورفین B**، و **نئواندورفین‌های** $\alpha$ و $\beta$اشاره نمود. محرک‌های دردناک می‌توانند ترشح پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد را تحت شرایط استرس ناشی از درد افزایش داده و درک درد را کاهش دهند.

در مقابل اثرات ضددرد ـ لو و مت ـ انکفالین، میزان تأثیرات ضددرد دی‌نورفین A از خلال اتصال آن به گیرنده‌های اوپیوئیدی $\kappa$ (کاپا) همچنان مورد بحث می‌باشد. دی‌نورفین A در شاخ خلفی طناب نخاعی وجود دارد و این جایی است که می‌تواند تأثیر بسزای خودش را در **حساس‌شدن** انتقالات عصبی درد نشان می‌دهد. پس از هرگونه آسیب یا التهاب بافتی، میزان دی‌نورفین در شاخ خلفی، افزایش می‌یابد. افزایش میزان دی‌نورفین باعث افزایش درد به عنوان دلیل ایجاد وضعیت هیپرآلرژی طولانی مدت مطرح شده است. به نظر می‌رسد چنین پتانسیل دردزایی دی‌نورفین در طناب نخاعی طی روندی مستقل از سیستم گیرنده‌های اوپیوئیدی ولی وابسته به فعالیت گیرنده برادی‌کینین[9] صورت پذیرد. علاوه بر این، دی‌نورفین A قادر به اتصال و تحریک کمپلکس رسپتوری NMDA است.

اصلی‌ترین گیرنده این سیستم، **گیرنده شبه اوپیوئیدی ارفانین** متصل به پروتئین G **زیر گروه 1 (ORL1)** می‌باشد.

1- Nalbuphine
2- Endorphins
3- Pentapeptide enkephalins methionine-endephalin
4- Leucine-enkephalin
5- Dynorphins
6- Prepro-opiomelanocortin
7- Preproenkephalin
8- Preprodynorphin
9- Bradykinin

لیگاند اندوژن این گیرنده توسط گروهی از محققان **نوسی‌سپتین**[1] و توسط گروهی دیگر **اورفانین FQ**[2] نامیده می‌شود. این سیستم لیگاند ـ گیرنده، اخیراً با نام سیستم **N/OFQ** شناخته شده‌اند. نوسی‌سپتین از لحاظ ساختاری مشابه دی‌نورفین است به جز آن که فاقد تیروزین انتهای N می‌باشد. این لیگاند تنها بر گیرنده ORL1 اثر می‌کند که اخیراً با نام **NOP** شناخته می‌شود. سیستم N/OFQ به‌میزان گسترده در CNS و محیط بیان می‌شود که منعکس‌کننده اثرات بیولوژیک و فارماکولوژیک متنوع آن می‌باشد. براساس نتایج آزمایشاتی که با استفاده لیگاندهای بسیار اختصاصی گیرنده‌های NOP انجام شده‌اند، سیستم N/OFQ هم در فعالیت‌های پیش‌دردی و ضددردی هم در تنظیم پاداش‌های دارویی، یادگیری، خلق، اضطراب، فرآیندهای سرفه و پارکینسون، دخیل دانسته شده است.

## فارماکوکینتیک

بعضی از خواص اوپیوئیدهایی که از لحاظ بالینی با اهمیت می‌باشند، در جدول ۲-۳۱ خلاصه شده است.

### A. جذب

اغلب ضددردهای اوپیوئیدی در صورت تجویز زیرجلدی، داخل عضلانی و روش‌های خوراکی، به خوبی جذب می‌شوند. هر چند به علت گذر اول متابولیسمی، جهت اثرگذاری یکسان، دوز خوراکی اوپیوئیدها (مانند مورفین) باید بسیار بیشتر از دوز تزریقی آن‌ها باشد. تفاوت‌های متابولیسمی که بین بیماران وجود دارد، پیشگویی میزان تأثیر دوز خوراکی این داروها را مشکل ساخته است. مصرف بعضی از ضددردهای خاص همچون کدئین، و اکسی‌کدون از راه خوراکی بسیار مؤثر می‌باشد چرا که متابولیسم گذر اول آنها بسیار پایین است. استنشاق بعضی از این اوپیوئیدهای خاص از طریق بینی با حذف متابولیسم گذر اول باعث ایجاد بسیار سریع سطوح درمانی دارو در خون می‌شود. از دیگر روش‌های تجویز اوپیوئیدی می‌توان به مخاط دهان از طریق قرص‌های مکیدنی و ترانس درمال (جلدی) از طریق چسب‌های پوستی اشاره نمود. روش اخیر باعث رهاسازی قدرتمند ضددردها طی چندین روز می‌شود.

### B. انتشار

میزان برداشت اوپیوئیدها توسط بافت‌ها و ارگان‌های مختلف تابع عوامل فیزیولوژیک و شیمیایی می‌باشد. اگر چه همه انواع اوپیوئیدها با تمایلات مختلف به پروتئین‌های پلاسما متصل هستند ولی بلافاصله خون را ترک کرده و با غلظت‌های بالا در بافت‌هایی که پرعروق هستند، همچون مغز، ریه‌ها، کبد، کلیه و طحال جای می‌گیرند. غلظت دارو در عضلات اسکلتی، تا حد زیادی کمتر است ولی به علت حجم زیاد، این بافت به عنوان مخزن این داروها شناخته می‌شود. میزان این تجمع به ویژه پس از دریافت چندین دوز زیاد یا انفوزیون پیوسته اوپیوئیدهای بسیار چربی درست که به آهستگی متابولیزه می‌شوند مانند فنتانیل، از اهمیت بسیاری برخوردار است.

### C. متابولیسم

بخش زیادی از اوپیوئیدها به متابولیت‌های قطبی (اغلب گلوکورونیدها)، تبدیل می‌شوند که به سهولت از طریق کلیه‌ها دفع می‌شوند. به عنوان مثال، مورفین که حاوی گروه آزاد هیدروکسیل می‌باشد، ابتدا به فرم کنژوگه مورفین ۳- گلوکورتید (M3G) تبدیل می‌شود که دارای خواص تحریک‌کنندگی نورونی می‌باشد. به نظر می‌رسد اثرات تحریک‌کنندگی نورونی M3G، با واسطه گیرنده‌های $\mu$ صورت پذیرد، که این مسئله در حال بررسی است. در مقابل حدود ۱۰ درصد مورفین به متابولیتی به نام مورفین -۶- گلوکورونید (M6G) تبدیل می‌شود که میزان اثرات ضد درد آن ۴ تا ۶ برابر ترکیب اولیه می‌باشد. از آنجایی که توانایی این متابولیت قطبی در عبور از سد خونی ـ مغزی، نسبتاً محدود است، احتمالاً نقشی در آثار معمول ناشی از تجویز حاد (دوز منفرد) مورفین بر دستگاه CNS ندارد. افزایش این متابولیت‌ها باعث عوارض جانبی دور از انتظار در افراد دچار نارسایی کلیوی و یا افرادی که به طور استثنایی دوز بالایی از مورفین را استفاده کرده‌اند یا افرادی که مقادیر بالای مورفین طی زمان طولانی تجویز به آنها شده است، می‌شود. از جمله این عوارض می‌توان به تحریک CNS (تشنج) ناشی از M3G یا طولانی‌شدن اثرات اوپیوئیدی ناشی از M6G اشاره نمود. تجویز همزمان مورفین با پروبنسید یا سایر داروهایی که ناقلین دارویی P- گلیکوپروتئین را مهار می‌کنند، باعث افزایش برداشت M3G و تا حد کمتری M6G توسط CNS می‌گردد.

۱. متابولیسم p450 کبدی ــ متابولیسم اکسیداتیو کبدی، اولین مسیر تجزیه اوپیوئیدهای فنیل پیپریدینی (مپریدین، فنتانیل، آلفنتانیل، سوفنتانیل) می‌باشد و در پایان تنها مقادیر اندکی از داروی اولیه دست نخورده از کبد خارج می‌شود. ممکن است در

1- Nociceptin　　2- Orphanin FQ

جدول ۲-۳۱ شایع‌ترین ضددردهای اوپیوئیدی

| نام ژنریک | اثرات گیرنده‌ای[1] | | | دوز تخمینی هم ارز | نسبت قدرت فرم خوراکی به تزریقی | مدت اثر بی‌دردی | حداکثر اثر |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | $\mu$ | $\delta$ | $\kappa$ | (mg) | | (ساعت) | |
| مورفین[2] | +++ | | + | ۱۰ | کم | ۴-۵ | بالا |
| هیدرومرفون | +++ | | | ۱/۵ | کم | ۴-۵ | بالا |
| اکسی‌مرفون | +++ | | | ۱/۵ | کم | ۳-۴ | بالا |
| متادون | +++ | | | ۱۰[3] | بالا | ۴-۶ | بالا |
| مپریدین | +++ | | | ۶۰-۱۰۰ | متوسط | ۲-۴ | بالا |
| فنتانیل | +++ | | | ۰/۱ | کم | ۱-۱/۵ | بالا |
| سوفنتانیل | +++ | + | + | ۰/۰۲ | فقط تزریقی | ۱-۱/۵ | بالا |
| آلفنتانیل | +++ | | | تیترشده | فقط تزریقی | ۰/۲۵-۰/۷۵ | بالا |
| رمی‌فنتانیل | +++ | | | تیترشده[4] | فقط تزریقی | ۰/۰۵[5] | بالا |
| لوورفانول | +++ | | | ۲-۳ | بالا | ۴-۵ | بالا |
| کدئین | ± | | | ۳۰-۶۰ | بالا | ۳-۴ | کم |
| هیدروکدون[6] | ± | | | ۵-۱۰ | متوسط | ۴-۶ | متوسط |
| اکسی‌کدون[2,7] | ++ | | | ۴/۵ | متوسط | ۳-۴ | متوسط ـ بالا |
| پنتازوسین | ± | | + | ۳۰-۵۰ | متوسط | ۳-۴ | متوسط |
| نالبوفین | - | | ++ | ۱۰ | فقط تزریقی | ۳-۶ | بالا |
| بوپرنورفین | ± | - | - | ۰/۳ | کم | ۴-۸ | بالا |
| بوتورفانول | ± | | +++ | ۲ | فقط تزریقی | ۳-۴ | بالا |

۱. +++، ++، +: آگونیست قوی؛ ± آگونیست نسبی، -: آنتاگونیست

۲. در فرم‌های آهسته‌رهش موجود است، مورفین (MS Contin)؛ اکسی‌کدون (اکسی‌کنتین)

۳. دقیقاً مشخص نیست ممکن است اثرات قدرتمند داشته باشد.

۴. به صورت انفوزیون ۰/۰۲۵-۰/۲mcg/kg/min تجویز می‌شود.

۵. مدت اثر وابسته به نیمه‌عمر context-sensitive ۴-۳ دقیقه آن می‌باشد.

۶. در قرص‌های حاوی استامینوفن در دسترس می‌باشد (Narco، Vicodin، Lortab، Others)

۷. در قرص‌های حاوی استامینوفن در دسترس می‌باشد (Percocet)؛ آسپرین (Percodan)

افرادی که دچار کاهش عملکرد کلیه می‌باشند یا دوزهای بالایی از دارو را دریافت می‌دارند، تجمع متابولیت‌های دمتیله مپریدین، نورمپریدین، روی دهد. غلظت‌های بالای نورمپریدین باعث ایجاد تشنج می‌شود. در مقابل، فنتانیل هیچگونه متابولیت فعالی ندارد. ایزوآنزیم CYP3A4 سیتوکروم P450 کبدی فنتانیل را توسط N- دآلکیلاسیون متابولیزه می‌کند. CYP3A4 همچنین در مخاط روده باریک موجود می‌باشد که طی گذر متابولیسمی اول، تجویز خوراکی فنتانیل را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

کدئین، اکسی‌کدون و هیدروکدون توسط ایزوآنزیم CYP2D6، سیتوکروم P450 متابولیزه شده و باعث تولید متابولیت‌های قدرتمندتر می‌شوند. به عنوان مثال کدئین طی دمتیلاسیون به مورفین تبدیل می‌شود.

هیدروکودون به هیدرومورفون متابولیزه شده و همچون مورفین کونژوگه شده و هیدرومورفون -۳ گلوکورونید (H3G) را تولید می‌کند که ویژگی‌های محرک‌های عصبی دارد. هیدروکودون سبب تولید متابولیت ۶- گلورونید نمی‌شود. به‌طور مشابه، اکسی‌کدون به اکسی‌مورفون متابولیزه می‌شود و سپس به اکسی‌مورفون ۳- گلوکورونید (O3G) متابولیزه می‌شود.

پلی‌مورفیسم ژنتیکی CYP2D6 نشان داده شده و بررسی شده که می‌تواند در اثرات ضد دردی عوارض جانبی داروها تأثیر داشته باشد. در مقابل، متابولیت‌های اکسی‌کدون و هیدروکدون ممکن است پیامد خفیف و اثرات خفیفی داشته و ترکیبات والد مسئول اثرات ضددردی آن باشد. به هر حال اکسی‌کدون و متابولیت آن در شرایط نارسایی کلیه ممکن است تجمع یافته و

ممکن است سبب افزایش طول دوره اثر و خواب‌آلودگی ناشی از دارو شود. در مورد کدئین تبدیل شدن آن به مورفین ممکن است بسیار بااهمیت باشد زیرا کدئین به خودی خود تمایل کمتری بر گیرنده‌های اوپیوئیدی دارد. در نتیجه برخی از بیماران (که متابولیزه‌کننده‌های ضعیف خوانده می‌شوند ممکن است اثرات ضددردی خاصی را تجربه نکنند در مقابل موارد بسیار زیادی گزارش شده از پاسخ نسبت به کدئین که به واسطه افزایش سریع متابولیسم دارو به مورفین است (برای مثال متابولیزه‌کننده بسیار سریع، فصل ۴ و ۵ را ببینید) که سبب سرکوب تنفسی، افسردگی و مرگ می‌شود به همین دلیل کاربرد روتین کدئین به ویژه در گروه سنی نوزادان در ایالات متحده آمریکا حذف شده است.

۲. متابولیسم استراز پلاسمایی. استرها (برای مثال هروئین، مفتانیل) به سرعت و با استرازهای پلاسمایی و بافتی هیدرولیز می‌شوند. هروئین، دی‌استیل مورفین به مونواستیل مورفین و نهایتاً به مورفین هیدرولیز می‌شوند که در پایان به گلوکوروفیک اسید کونژوگه می‌شوند.

**D. دفع**

متابولیت‌های قطبی از جمله کنژوگه‌های گلوکورونیزه ضددردهای اوپیوئیدی، عمدتاً توسط ادرار دفع می‌شوند. همچنین ممکن است مقادیر اندکی از آنها، دست نخورده در ادرار یافت شوند. مقادیر کمی از اشکال گلوکورونیزه نیز توسط صفرا و طی چرخه کبدی - روده‌ای از بدن دفع می‌گردند. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی تأثیر متابولیت قطبی فعال بایستی پیش از تجویز اوپیوئیدهای قدرتمند نظیر مورفین یا هیدرومورفون، به ویژه در دوزهای زیاد، به دلیل خطر بروز سرکوب تنفسی و خواب‌آلودگی مورد توجه قرار گیرد.

## فارماکودینامیک

**A. مکانیسم اثر**

اگونیست‌های اوپیوئیدی با اتصال به بعضی گیرنده‌های اختصاصی متصل به پروتئین G واقع در مغز یا طناب نخاعی، در انتقالات و تنظیم حس درد دخیل می‌باشند (شکل ۱-۳۱). برخی از اثرات ممکن است به واسطه گیرنده‌های اوپیوئیدی در انتهای اعصاب حسی باشد.

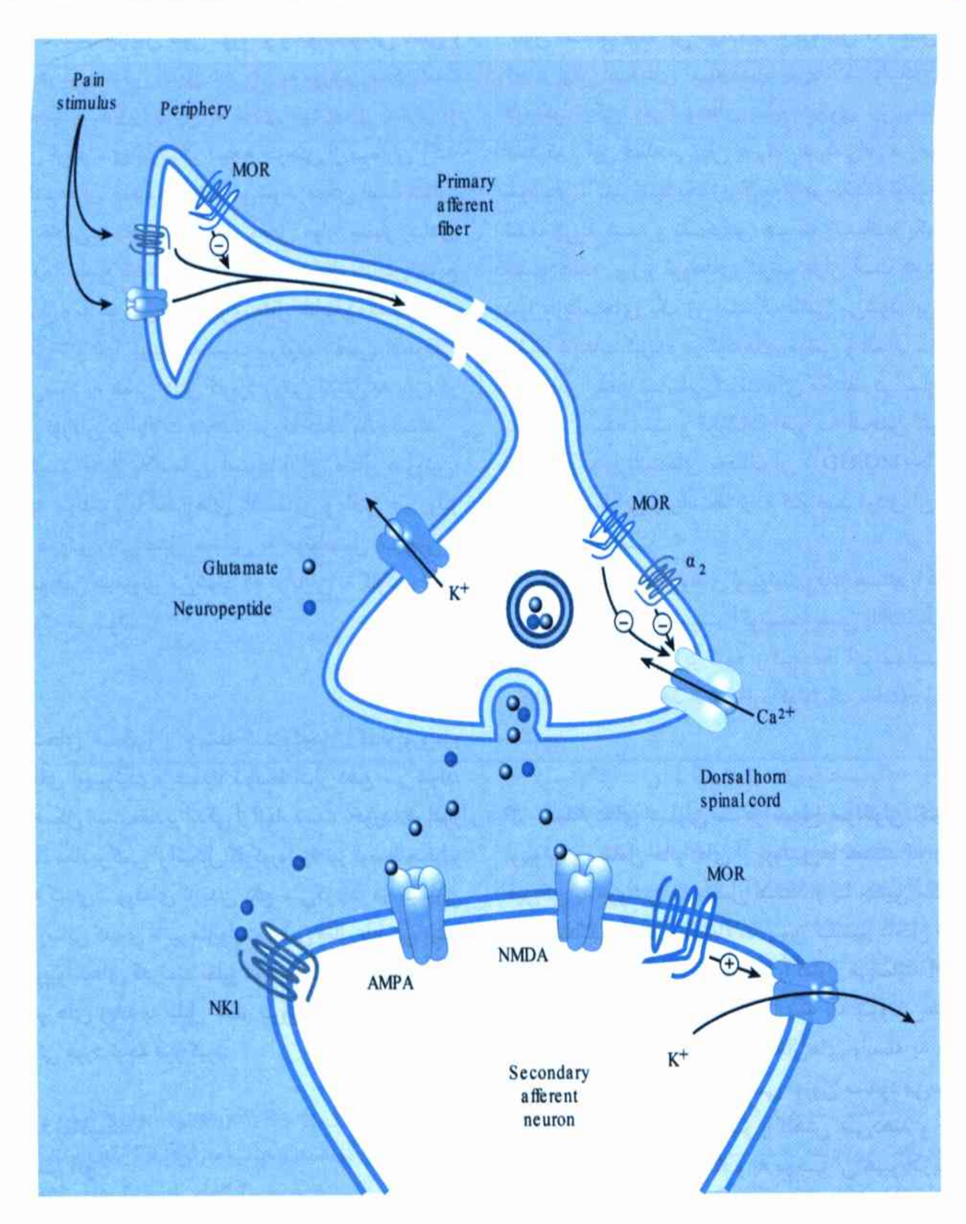
۱. انواع گیرنده‌ها ــ همان طور که پیش از این اشاره شده است، سه نوع عمده گیرنده‌ای اوپیوئیدی ($\mu$ $\delta$ و $\kappa$) معرفی شده‌اند که در مکان مختلف دستگاه اعصاب یا سایر بافت‌ها، واقع می‌باشند (جدول ۱-۳۱). هر سه این گیرنده‌ها تا به امروز کلون شده‌اند. همه این گیرنده‌ها به پروتئین G متصل بوده و از لحاظ توالی اسیدهای آمینه مشابه می‌باشند. براساس معیارهای فارماکولوژیکی، زیر گروه‌های بسیار دیگری نیز پیشنهاد شده است که از این جمله می‌توان به $\mu_1$ $\mu_2$ $\delta_1$ $\delta_2$ $\kappa_1$ $\kappa_2$ و $\kappa_3$ اشاره نمود ولی تاکنون تنها یک زیر گروه از هر خانواده توسط ژن‌ها کد شده، ایزوله شده و تشخیص هویت شده‌اند. یک توضیح خشنودکننده بر زیر گروه‌های گیرنده $\mu$ آن است که در واقع از بروز واریانت‌های یک ژن مشترک ناشی می‌شود. این نظر با کشف تنوعات گیرنده در گونه‌های موشی و انسانی، تأیید شده است. این ایده با شناسایی گیرنده‌های مختلف در انسان و موش به تأیید رسیده است و گزارشات اخیر به انجمن گیرنده‌های اوپیوئیدی و واریانت‌های مختلف آن (MORID[1]) حاکی از القا خارش توسط این واریانت‌ها بوده که ضد دردی آن‌ها کمتر مشاهده شده است.

از آن جایی که داروهای اوپیوئیدی قادر هستند با قدرت‌های مختلف به عنوان آگونیست، آگونیست نسبی یا آنتاگونیست و بر بیش از یک گروه یا زیر گروه از گیرنده‌ها اثر نمایند، عجیب نخواهد بود اگر شاهد اثرات فارماکولوژیک مختلف این داروها باشیم.

۲. عملکردهای سلولی ــ در سطح مولکولی، گیرنده‌های اوپیوئیدی، شامل خانواده‌ای از پروتئین‌ها هستند که به صورت فیزیکی به پروتئین G متصل هستند و با چنین مکانیسمی، بازوبسته‌شدن کانال، انتقالات یون کلسیم داخل سلولی و تغییرات فسفریلاسیون پروتئین‌ها را کنترل می‌نمایند (فصل ۲ را ببینید). اوپیوئیدها دارای دو اثر وابسته به پروتئین‌های G در سطح نورونی می‌باشند: ۱) آنها کانال‌های وابسته به ولتاژ یون کلسیم را در انتهای پیش سیناپسی نورون مسدود می‌سازند و در نتیجه رهاسازی نوروترانسمیتر را کاهش می‌دهند و ۲) باعث بازشدن کانال‌های یون $K^+$ و به موجب آن هیپرپلاریزاسیون و مهار پس سیناپسی نورونی می‌شوند. شکل ۱-۳۱، نمایی شماتیک از این اثرات را نشان می‌دهد. تأثیر پیش سیناپسی به صورت کاهش رهاسازی نوروترانسمیترهای بسیاری از جمله گلوتامات، عمده‌ترین آمینواسید تحریکی که از انتهای اعصاب حس درد رها می‌شود، استیل کولین، نوراپی‌نفرین، سروتونین و ماده P تظاهر می‌یابد.

۳. ارتباط اثرات فیزیولوژیک با نوع گیرنده ــ بخش عمده

1- M-opiod receptor splic variant (MORID)

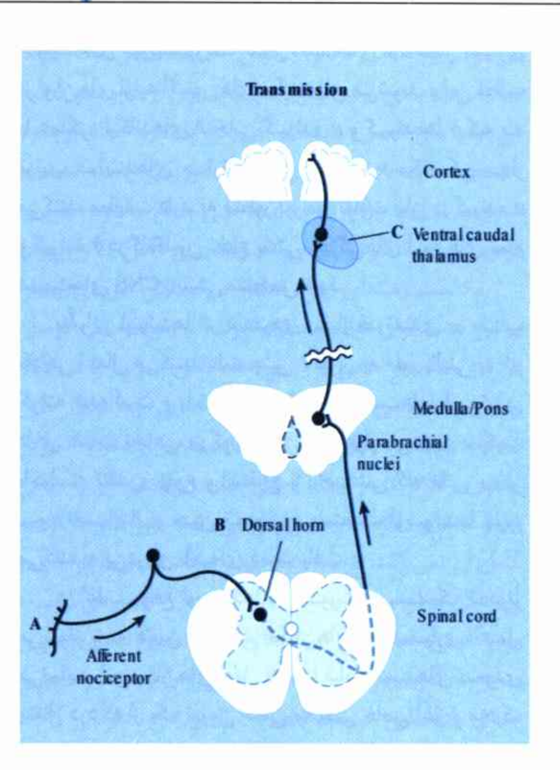



**شکل ۱-۳۱.** مکانیسم‌های بالقوه گیرنده در داروهای ضد درد. نورون اولیه آوران (جسم سلولی نشان داده نشده است) از محیط منشأ می‌گیرد و سیگنال‌های درد را به سوی شاخه خلفی طناب نخاعی منتقل می‌کند، جایی که توسط ناقلین گلوتامات و نوروپپتید، با نورون ثانویه، سیناپس می‌دهد. محرک‌های درد با اثر اوپیوئیدی بر گیرنده‌های اوپیوئیدی $\mu$ (MOR) یا مهار آکسون‌های آوران توسط بی‌حس کننده‌های موضعی (نشان داده شده است) باعث تضعیف دردهای محیطی (تحت شرایط التهابی) می‌شوند. اوپیوئیدها و همچنین بلوک کننده‌های کلسیمی (زیکونوتید)، آگونیست‌های $\alpha_2$ و احتمالاً داروهایی که با مهار بازبرداشت باعث افزایش غلظت نوراپی‌نفرین می‌شوند (تاپنتادول)، قادر به تضعیف پتانسیل عمل در انتهاهای پیش‌سیناپسی موجود در شاخ خلفی، می‌باشند. اوپیوئیدها، همچنین نورون پس‌سیناپسی را مهار می‌کنند که این همان عملی است که بعضی آنتاگونیست‌های نوروپپتیدی خاص با اثر بر گیرنده‌های تاکی‌کینین (NK1) و دیگر نوروپپتیدها انجام می‌دهند.

اثرات ضد درد اوپیوئیدها، از تأثیر آنها بر گیرنده مو ($\mu$) ناشی می‌شود (جدول ۲-۳۱). ضددردی و خواصی همچون سرخوشی، سرکوب تنفسی و خصوصیات وابستگی فیزیکی مورفین همگی از تأثیر برگیرنده $\mu$ ($\mu$) ایجاد می‌شوند. هر چند اولین بار گیرنده مو ($\mu$) به عنوان گیرنده‌ای که مسئول اعمال ضددرد گروهی از آلکالوئیدهای اوپیوئیدی بوده است، شناخته شد، ولی اثرات ضد درد در واقع پیچیده بوده و تحت تأثیر عملکرد گیرنده‌های $\kappa$ و $\delta$ نیز قرار می‌گیرند. این فرضیه، با مطالعات ژنتیکی انجام شده بر موش‌هایی با ژن‌های حذف شده گیرنده‌های $\mu$، $\delta$ و $\kappa$ تایید شده است. گیرنده‌های $\delta$ موش‌هایی که فاقد ژن مو ($\mu$) بودند باعث اثرات ضددردی می‌شدند. پیشرفت در زمینه ساخت آگونیست‌های اختصاصی گیرندهٔ، از لحاظ بالینی بسیار مفید خواهد بود اگر عوارض جانبی (سرکوب تنفسی، خطر وابستگی) نیز نسبت به آگونیست‌های فعلی گیرنده $\mu$ همچون مورفین، کمتر باشد. اگر چه مورفین در سطح گیرنده‌های $\kappa$ و $\delta$ نیز اثر می‌کند ولی مشخص نمی‌باشد که این تأثیرات تا چه حد در اثرات ضد درد مورفین دخیل هستند. پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد از لحاظ میزان تمایل به گیرنده‌های $\delta$ و $\kappa$ از اغلب آلکالوئیدها متفاوت می‌باشند (جدول ۱-۳۱).

تلاش‌ها جهت یافتن ضددردهای اوپیوئیدی که تأثیر کمتری در سرکوب تنفسی و یا ایجاد اعتیاد و وابستگی دارویی داشته باشند، به ساخت ترکیباتی منتهی شده است که تمایل ترجیحی به گیرنده‌های $\kappa$ اوپیوئیدی نشان می‌دهند. بوتورفانول[1] و نالبوفین[2] از لحاظ بالینی اثرات ضد درد مناسبی از خود نشان داده‌اند، ولی قدرت آنها محدود بوده و همچنین باعث دیسفوری می‌شوند. نکته جالب این است که بوتورفانول در زنان نسبت به مردان اثرات ضددرد واضح‌تری از خود نشان می‌دهد. در حقیقت گزارشات بسیاری از تفاوت‌های ضد دردی وابسته به جنس با واسطه فعالیت گیرنده‌های $\mu$ و $\delta$ موجود می‌باشد.

۴. توزیع گیرنده‌ها و مکانیسم‌های نورونی دخیل در بی‌دردی ـــ شناخت مکان گیرنده‌های اوپیوئیدی با استفاده از تکنیک‌های اتورادیوگرافی با رادیولیگاندها با تمایل بالا و آنتی‌بادی‌های ضد توالی‌های پپتیدی خاص در هر زیر گروه گیرنده میسر شده است. این سه نوع گیرنده همگی با غلظت بالا در ناحیه شاخ خلفی طناب نخاعی موجود می‌باشند. این گیرنده‌ها هم بر نورون‌های انتقال‌دهنده درد و هم بر رشته‌های آورانی که درد را به این نورون‌ها می‌رسانند، حضور دارند (شکل ۲-۳۱، مکان‌های A و B). اگر چه آگونیست‌های اپیوئیدی به طور مستقیم انتقال پیام




**شکل ۲-۳۱.** مکان‌های اثر هیپوفیزی ضددردهای اوپیوئیدی، مکان‌های اثر مسیرهای آوران حس درد از نواحی محیطی به مراکز بالاتر نشان داده شده است. **A.** اثرات مستقیم اوپیوئیدها بر بافت‌های محیطی ملتهب یا آسیب دیده (شکل ۱-۳۱ را برای جزئیات بیشتر ببینید) **B.** مهار همچنین در طناب نخاعی نیز روی می‌دهد (شکل ۱-۳۱). **C.** مکان‌های اثر احتمالی در تالاموس.

درد از طناب نخاعی پشتی را مهار می‌کند، این داروها آزاد شدن ترانسمیترهای تحریکی از آوران‌های اولیه را مهار می‌کنند. شواهدی وجود دارد که هترودایمریزاسیون گیرنده‌های $\mu$ و $\delta$ اپیوئیدی در انتهای پیش‌سیناپسی میزان کارائی آگونیست گیرنده $\mu$ اوپیوئیدی را تعیین می‌کنند (برای مثال مهار فعالیت کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ) از سوی دیگر در مطالعه‌ای اخیر که از موش‌های ترانس‌ژنیک بیان کننده پروتئین اتصالی با پروتئین فلورسنت سبز گیرنده $\delta$ (eGFP) استفاده‌تر و نشان داده شد هم‌پوشانی بسیار اندکی بین گیرنده‌های $\mu$ و $\delta$ در نرون‌های شاخ پشتی ـ نخاع وجود دارد. گیرنده $\mu$ با بیان TRPV1 و پپتید (ماده P) انتقال دهنده‌های درد رابطه داشته در حالی که گیرنده $\delta$ در

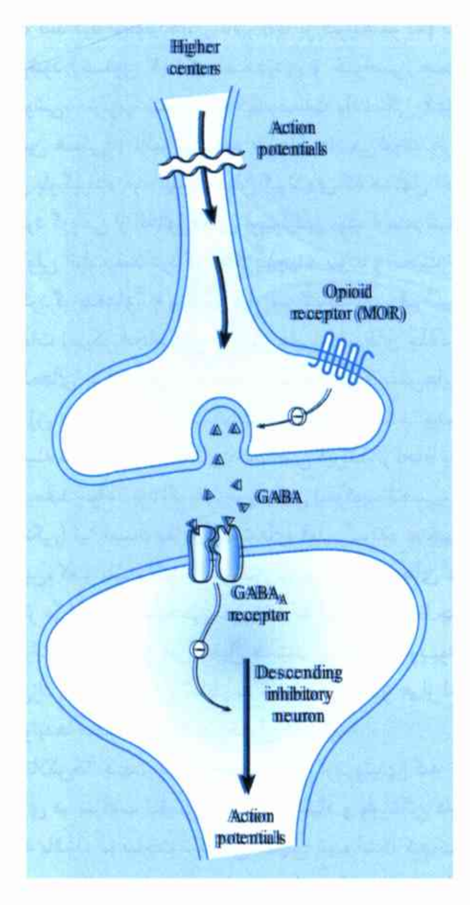
1- Butorphanol 2- Nalbophine

جمعیت‌های غیرپپتیدرژیک انتقال دهنده‌های درد شامل بسیاری از آوران‌های اولیه آکسون‌های میلینه بیان می‌شوند. و این مطلب با عملکرد لیگاندهای انتخابی گیرنده $\mu$ و گیرنده‌ها $\delta$ که به ترتیب فرآیندهای حرارتی را در مقابل درد مکانیکی مهار می‌کنند، مطابقت دارد. به منظور بررسی تفاوت بیان در گیرنده $\mu$ و گیرنده $\delta$ در گانگلیون نخاع پشتی، ویژگی‌های نرون‌های تمام قسمت‌های CNS بایستی مشخص شود.

بنابراین اپیوئیدها اثر ضددردی بسیار قدرتمندی بر طناب نخاعی اعمال می‌کنند. علت چنین تأثیری به طور بالینی به کار گرفته شده است و با تجویز مستقیم آگونیست‌های اوپیوئیدی داخل **طناب نخاعی**، می‌توان بدون بروز عوارضی چون سرکوب ناخواسته تنفس، تهوع و استفراغ و آرام‌بخشی که طی **روش سوپرااسپاینال** و حین تجویز سیستمیک اوپیوئیدها بروز می‌کند، به بی‌دردی ناحیه‌ای دست یافت.

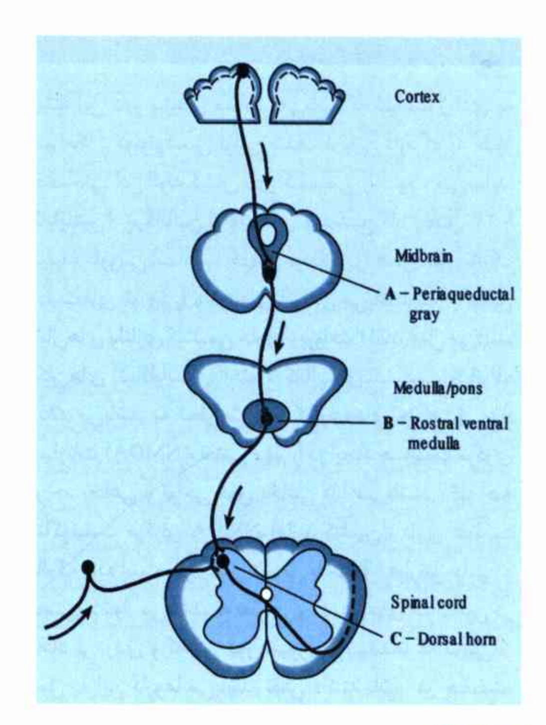
در اغلب مواقع اوپیوئیدها به صورت سیستمیک تجویز می‌شوند و به همین علت در مکان‌های اثر بسیاری، عمل می‌نمایند. این مکان‌های عمل نه تنها شامل مسیرهای صعودی انتقال درد که از یک نورون حسی محیطی خاص آغاز و محرک درد را منتقل می‌کنند (شکل ۲-۳۱) می‌شود، بلکه همچنین‌مسیرهای نزولی (تنظیم‌کننده) (شکل ۳-۳۱) را نیز در بر می‌گیرد. در این مکان‌ها نیز همچون سایر محل‌ها، اوپیوئیدها، مستقیماً نورون‌ها را مهار می‌کنند. چنین عملکردی باعث **فعال‌شدن** مسیرهای مهاری نزولی می‌شود که زوائدی به طناب نخاعی فرستاده و انتقال درد را مهار می‌کنند. به نظر می‌رسد چنین فعالیتی از مهار نورون‌های مهاری در بسیاری از موقعیت‌ها ناشی شود (شکل ۴-۳۱). در مجموع، تداخلات در چنین مناطقی باعث افزایش اثرات ضددرد آگونیست‌های اوپیوئیدی می‌شود.

اثرات تسکین‌دهندگی درد بدنبال تجویز سیستمیک داروهای اوپیوئیدی، احتمالاً با اثر بر مدارهای عصبی که به طور طبیعی در تنظیم پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد نقش دارند، ایجاد می‌شود. بخشی از اثرات تسکین‌دهندگی درد اوپیوئیدهای اگزوژن ناشی از تأثیر این مواد بر رهاشدن اوپیوئیدهای درون‌زاد می‌باشد. یک آگونیست اوپیوئیدی (مانند مورفین)، عمدتاً با اثر مستقیم بر گیرنده $\mu$ (مو) عمل می‌نماید اما چنین تأثیری باعث رهایی بیشتر اوپیوئیدهای درون‌زاد می‌شود که بر گیرنده‌های $\delta$ و $\kappa$ نیز اثرگذار هستند. بنابراین لیگاند انتخابی گیرنده، آغازگر زنجیره‌ای پیچیده از سیناپس‌ها، ترانسمیترها و انواع گیرنده‌ها می‌باشد.




**شکل ۳-۳۱.** مدارهای موضعی ساقه مغز و تنظیم اثر گیرنده‌های واسطه‌ای $\mu$ (MOR) در راه‌های نزولی. مهار درد به صورت غیرمستقیم توسط اوپیوئیدها روی می‌دهد (برون‌زاد یا درون‌زاد) که باعث مهار اینترنورون‌های مهاری گاباارژیک می‌شود. نتیجه، افزایش مهار فرآیند حسی درد در شاخ خلفی طناب نخاعی می‌باشد (شکل ۴-۳۱ را ببینید).

مطالعات بالینی انسانی و حیوانی بیانگر آن است که ضددردهای اوپیوئیدی درون‌زاد و برون‌زا همچنین قادر هستند، در مکان اثرهایی خارج از CNS باعث ایجاد بی‌دردی با واسطه اوپیوئیدها شوند. به نظر می‌رسد دردهای التهابی به ویژه نسبت به چنین مکان‌های اثر اوپیوئیدی، حساس باشند. حضور گیرنده‌های فعال مو ($\mu$) در نواحی انتهایی اعصاب حسی محیطی نیز از چنین فرضیه‌ای حمایت می‌کند. علاوه بر این فعالیت گیرنده‌های مو ($\mu$) محیطی باعث کاهش فعالیت نورون‌های حسی و کاهش رهاسازی نوروترانسمیترها می‌شود.




**شکل ۴-۳۱.** اثرات اوپیوئیدهای ضددرد بر مسیرهای نزولی مهاری، مکان‌های اثر اوپیوئیدهای تنظیم‌کننده نورون‌های درد در مغز میانی و مدولا که شامل ناحیه خاکستری پری‌آکوئدوکتال[۱] (A) ناحیه فوقانی قدامی مدولا (B) و لوکوس سرئولوس که شامل مسیرهای غیرمستقیم کنترل انتقال درد توسط افزایش مهار نزولی بر شاخ خلفی (C) می‌باشند.

رهاسازی اندوژن بتا ـ اندورفین ناشی از آسیب سلول‌های ایمنی آسیب دیده یا بافت‌های التهابی، یکی از ذخایر فیزیولوژیک فعالیت گیرنده‌های $\mu$ محیطی می‌باشد. تجویز محیطی اوپیوئیدها، به عنوان مثال ناحیه زانو پس از جراحی آرتروسکوپیک زانو، تا بیش از ۲۴ بعد، اثرات مفیدی داشته است. در صورت پیشرفت‌هایی در این زمینه، بی‌شک اوپیوئیدهای اختصاصی جهت گیرنده‌های محیطی داروی کمکی مناسبی در درمان دردهای التهابی خواهد بود (کادر کانال‌های یونی و اهداف ضددرد جدید را ببینید). چنین ترکیباتی دارای مزایای بیشتری همچون کاهش عوارض ناخواسته همچون تهوع نیز می‌باشند.

۵. تحمل و وابستگی ــ تجویز دوزهای مکرر مورفین و داروهای مشابه باعث کاهش تدریجی تأثیرات این داروها می‌شود، این کاهش تأثیر، تحمل[۲] خوانده می‌شود. جهت دستیابی به پاسخ اولیه تجویز دوز بیشتری از دارو مورد نیاز می‌باشد. طی تحمل، وابستگی فیزیکی به دارو ایجاد می‌شود. مشخصه ایجاد چنین وابستگی فیزیکی ایجاد **سندرم محرومیت از دارو** یا **قطع دارو**[۳] طی قطع مصرف دارو یا تجویز داروی آنتاگونیست می‌باشد (همچنین فصل ۳۴ را ببینید).

مکانیسم زمینه‌ای ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی چندان روشن نیست ولی فعالیت مداوم گیرنده $\mu$ (مو) که طی درمان دردهای شدید و مزمن روی می‌دهد، نقش بسزایی را در ایجاد چنین مکانیسمی دارا می‌باشد. نظریه‌هایی که اخیراً طرح شده‌اند، به نقش تنظیم افزایشی[۴] سیستم مونوفسفات آدنوزین حلقوی (cAMP) در ایجاد تحمل اشاره می‌کنند. اگر چه چنین مکانیسم‌هایی لازمه ایجاد تحمل می‌باشد، ولی قادر به توجیه کامل آن نمی‌باشد. فرضیه دوم جهت ایجاد تحمل اوپیوئیدی و وابستگی به آن بر نظریه "**بازیافت گیرنده**"[۵] استوار می‌باشد. به طور طبیعی، فعال‌شدن گیرنده‌های $\mu$ توسط لیگاندهای اندوژن منجر به اندوسیتوز، دوباره حساس‌شدن و بازگشت گیرنده‌ها به غشای پلاسمایی می‌شود (فصل ۲ را ببینید). تحقیقاتی که با استفاده از روش‌های دستکاری ژنتیکی شده، انجام می‌شود نشان می‌دهند که **ناتوانی** مورفین در القاء اندوسیتوز گیرنده‌های اوپیوئیدی $\mu$ (مو) نقش مهمی در مکانیسم تحمل و وابستگی دارد. در مقابل، متادون، یک آگونیست گیرنده $\mu$ که جهت **درمان** تحمل و وابستگی به اوپیوئیدها، تجویز می‌شود، باعث اندوسیتوز گیرنده می‌شود. بنابراین به نظر می‌رسد حفظ حساسیت طبیعی گیرنده‌های مو ($\mu$) نیازمند فعالیت مجدد این گیرنده‌ها طی اندوسیتوز و بازگشت مجدد آنها می‌باشد. تحقیقات انجام شده در حوزه‌های دیگر به عملکرد گیرنده‌های اوپیوئیدی $\delta$ به عنوان جزئی مستقل در پیدایش تحمل اشاره می‌نمایند.

در مجموع، نظریه **جداشدن گیرنده**[۶] حائز نکات با اهمیتی می‌باشد. براساس این نظریه، تحمل ناشی از اختلال عملکرد تداخلات ساختاری بین گیرنده $\mu$ (مو)، پروتئین‌های G، سیستم‌های پیامبر ثانویه و کانال‌های یونی مربوطه می‌باشد. جداشدن و اتصال مجدد فعالیت گیرنده $\mu$ احتمالاً با بازیافت گیرنده ارتباط دارد. همچنین نشان داده شده است که یک کمپلکس کانال یونی گیرنده NMDA، نقش مهمی در ایجاد

1- Periaqueductal gray area
2- Tolerance
3-Withdrawal Abstinence syndrome
4- UP-regulation
5- Recycling receptor
6- Receptor uncoulping

## کانال‌های یونی و اهداف جدید ضددرد

در حالی که تسکین شدیدترین دردهای **حاد** که چندین ساعت و یا چندین روز هم ادامه دارند با تجویز مقادیر قابل توجه ولی در حد تحمل ضددردهای کنونی به ویژه اوپیوئیدها، امکان‌پذیر است ولی درمان دردهای **مزمن** (که چندین هفته تا چند ماه به طول می‌انجامند) با به کارگیری اوپیوئیدها، چندان رضایت‌بخش نبوده است. امروزه مشخص شده است که گیرنده‌های پیش سیناپسی موجود بر پایانه‌های محیطی اعصاب حسی در افزایش تحریک‌پذیری نواحی انتهایی اعصاب حسی نقش دارند (حساس‌شدن محیطی[1]) تحریک اعصاب حسی در طناب نخاعی، باعث افزایش تحریک‌پذیری و تغییرات سیناپسی در شاخ خلفی می‌شود (حساس‌شدن مرکزی[2]). به نظر می‌رسد چنین تغییراتی در ایجاد التهابات مزمن و وضعیت‌های درد نوروپاتیک از اهمیت بسزایی برخوردار هستند.

تلاش‌ها جهت کشف داروهای ضددرد بهتر جهت درمان دردهای مزمن، نگاه‌ها را به سمت انتقالات سیناپسی در مسیرهای درد و انتقالات حسی محیطی معطوف داشته است. از جمله مهم‌ترین کانال یونی محیطی درگیر در این فرآیند، می‌توان به اعضا خانواده گیرنده پتانسیل گذرا[3]، همچون گیرنده‌های **کاپسایسین**[4]، TRPV1 (که با بسیاری از تحریکات دردناک همچون حرارت، پروتون و ایجاد التهاب فعال می‌شوند)، مانند **TRPA1** توسط مدیاتورهای التهابی فعال می‌شود و گیرنده‌های **P2X** که مسوول رهاسازی پورین‌ها از بافت‌های آسیب دیده هستند، اشاره نمود. بین نوعی خاص از کانال‌های وابسته به ولتاژ سدیمی و مقاوم علیه تترادوتوکسین **(Nav1/7,1/8,1/9)**، ارتباطات ویژه‌ای کشف شده است. **لیدوکائین** و **مگزیلتین**[5]، با اثر بلوک‌کنندگی بر چنین گیرنده‌هایی، عمل می‌کنند، پلی‌مرفیسم ژنتیکی NaV 1/7 هم با حضور و هم با عدم حضور درد همراه می‌باشد. به دلیل اهمیت اثرات آنها در نواحی محیطی راهکارهای استفاده از این داروها، منجر به معرفی برخی چسب‌ها[6] و مرهم‌های[7] پوستی که قادر به بلوک انتقالات محیطی درد می‌باشند، شده است. به ویژه محصولاتی که به‌طور سیستمیک TRPV1 و TRPA1 محیطی و عملکرد کانال‌های سدیم را هدف قرار می‌دهند.

**زیکونوتید**[8] یک بلوک‌کننده کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ نوع N می‌باشد که کاربرد آن جهت ایجاد بی‌دردی داخل نخاعی در افراد دچار دردهای مزمن و سرکش تایید شده است. این دارو پپتیدی صناعی می‌باشد که شباهت زیادی به سم امگا ـ کونوتوکسین نوعی صدف دریایی دارد که به طور اختصاصی این گونه کانال‌های کلسیمی را بلوک می‌نماید.

**گاباپنتین / پرگابالین** آنالوگ‌های ضدتشنج گابا (فصل ۲۴ را ببینید) دارویی مناسب جهت درمان دردهای نوروپاتیک (آسیب‌های نورونی) و دردهای التهابی می‌باشند که از طریق کانال‌های ولتاژی کلسیمی حاوی زیرواحد $\alpha2\delta1$ عمل می‌کنند. مکان‌های اثر گاباپنتین، احتمالاً کانال‌های کلسیمی خانواده $\alpha2\delta1$ می‌باشد. به نظر می‌رسد گیرنده‌های N- متیل -D- آسپارتات (NMDA)، نقشی مهم را در ایجاد حساسیت مرکزی در حد نخاعی و نواحی فوق نخاعی دارا می‌باشند. اگر چه آنتاگونیست مرکزی NMDA (مانند **کتامین**)، دارای عملکرد آنالوگ بوده است ولی یافتن دارویی با حداقل عوارض جانبی و عصبی، دشوار می‌باشد. به نظر می‌رسد، دوزهای کم کتامین در ایجاد بی‌دردی و کاهش دوز ضروری اوپیوئیدها که ناشی از عمل به این داروها می‌باشد، نقش داشته باشد. در حقیقت، تجویز کتامین موضعی، آثار ضد درد از خود نشان داده است. به نظر می‌رسد گابا و استیل کولین (با اثر بر گیرنده‌های نیکوتینی) در کنترل رهاسازی بسیاری از نوروترانسمیترهای درگیر در مسیرهای درد در دستگاه اعصاب مرکزی نقش داشته باشند.

**نیکوتین** به تنهایی و بسیاری از آنالوگ‌های نیکوتینی قادر به ایجاد بی‌دردی هستند و به کارگیری آنها پس از اعمال جراحی در دست مطالعه می‌باشد. به کارگیری نیکوتین به فاکتور رشد عصبی (NGF) متصل شده، نشان داده شده که التهاب و درد را کنترل نموده و در حال بررسی است. در پایان این که، تلاش‌های انجام شده بر گیرنده‌های وانیلوئید و کانابینوئید مؤید آن است که Δ9- **تتراهیدروکانابینول** که عمدتاً بر گیرنده‌های کانابینوئید $CB_1$ تأثیر می‌گذارند، می‌توانند با اثر سینرژیک بر گیرنده‌های ضد درد $\mu$ و تداخل با گیرنده‌های کاپسایسین TRPV1، و تحت شرایط خاص باعث ایجاد بی‌دردی شوند.

هر قدر یافته‌های ما درباره مسیرهای مرکزی و محیطی

1- Peripheral sensitization
2- Certral sensitization
3- Transient receptor potential family
4- Capsaicin
5- Mexiletine
6- Patches
7- Balms
8- Ziconotide

درد افزایش می‌یابد، اهداف و راهکارهای بهتری نیز جهت درمان، فراهم می‌شود. یافته‌های کنونی ما از ضددردهای اوپیوئیدی همراه با رویکردهای چندوجهی (برای مثال NSAIDs، گاباپنتینوئید، مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی‌نفرین) که به ما اجازه به کارگیری ترکیب‌های را مکمل را می‌دهند باعث بهبود بی‌دردی همراه با عوارض جانبی کمتر می‌شود.

تحمل و حفظ آن ایفا می‌نماید چرا که بعضی آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA همچون کتامین، قادر به مهار ایجاد تحمل می‌باشند. گرچه نقش اندوسیتوز همچنان روشن نشده است، پیدایش آنتاگونیست‌های جدیدتر گیرنده NMDA و یا سایر راهکارهایی که باعث اتصال مجدد گیرنده‌های (مو) به کانال‌های یونی هدف گردد، امیدهای بسیاری را دریافتن ابزارهای بالینی مفید جهت اجتناب از اثرات ضددرد اوپیوئیدی فراهم آورده است.

۶. هایپرآلژزی ناشی از اوپیوئید ــ تجویز مداوم ضددردهای اوپیوئیدی علاوه بر ایجاد تحمل باعث افزایش حساسیت نسبت به درد می‌شوند که چنین وضعیتی هیپرآلژزیا[1] نامیده می‌شود. چنین پدیده‌ای طی مصرف بسیاری از داروهای ضد درد همچون مورفین، فنتانیل و رمی‌فنتانیل مشاهده شده است. دی‌نورفین‌های نخاعی و فعالیت گیرنده برادی‌کینین و گیرنده‌های NMDA کاندید مهم برای واسطه‌گری هایپرآلژزی ناشی از اوپیوئیدی باشند این پدیده یکی از دلایل این موضوع است که چرا مصرف مزمن اوپیوئیدها در کنترل درد ناموفق است.

**B. اثرات مورفین و داروهای مشابه بر سایر ارگان‌ها**

اثراتی که در ذیل به عنوان اعمال مورفین (سردسته آگونیست‌های اپیوئیدی ذکر می‌شود، در مورد سایر آگونیست‌های اوپیوئیدی، آگونیست‌های نسبی و عواملی که دارای اثرات مخلوط می‌باشند، نیز صادق است. مشخصات اعضای ویژه این داروها در ذیل بحث شده است.

۱. دستگاه اعصاب مرکزی ــ اثرات عمده ضددردهای اوپیوئیدی به تمایل آنها بر گیرنده‌های مو ($\mu$) موجود در CNS بر می‌گردد. از مهم‌ترین این اثرات می‌توان به بی‌دردی[2]، سرخوشی[3]، آرام‌بخشی[4] و سرکوب تنفسی[5] اشاره نمود. مصرف مکرر این داروها باعث بروز تحمل نسبت به اغلب این اثرات می‌شود (جدول ۳-۳۱).

**جدول ۳-۳۱ میزان تحمل ایجاد شده نسبت به بعضی از اثرات اوپیوئیدها**

| بالا | متوسط | کم یا هیچ |
|---|---|---|
| بی‌دردی | برادی‌کاردی | میوز |
| سرخوشی، دیس فوری | | یبوست |
| تیرگی شعور | | تشنج |
| آرام‌بخشی | | |
| سرکوب تنفسی | | |
| آنتی‌دیورز | | |
| تهوع و استفراغ | | |
| سرکوب سرفه | | |

a. بی‌دردی ــ درد شامل دو جزء حسی و خلقی[6] (هیجانی[7]) می‌باشد. ضددردهای اوپیوئیدی در این میان از جایگاه ویژه‌ای برخوردار می‌باشند. چرا که هر دو جنبه تجربه درد به ویژه جنبه احساسی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهند در مقابل، ضد دردهای ضد التهابی غیراستروئیدی هیچ تأثیر قابل توجهی بر ابعاد احساسی درد ندارند.

b. سرخوشی ــ مثال واضح چنین اثراتی، بیماران و یا افرادی که بصورت تزریقی مورفین مصرف می‌کنند، چنین بیمارانی حسی شبیه شناوربودن[8] کسب می‌کنند و همچنین میزان اضطراب و یا ناخوشی[9] آنها کاهش می‌یابد، هر چند ممکن است گاهی دیس‌فوریا (کسالت) (وضعیتی ناخوشایند است که دارای دو علامت بی‌قراری[10] و بدحالی[11] است)، نیز بروز یابد.

c. آرام‌بخشی ــ خواب‌آلودگی و تیرگی شعور، از جمله آثار شایع اوپیوئید می‌باشند. ایجاد فراموشی بسیار کم یا ناچیز است. اثرات اوپیوئیدها در القاء خواب بیشتر در افراد مسن روی می‌دهد تا افراد جوان و سالم. به طور معمول بیمار به راحتی قادر به برخاستن از خواب می‌باشد ولی گاهی تجویز همزمان مورفین و سایر داروهای سرکوب‌کننده دستگاه اعصاب مرکزی همچون داروهای آرام‌بخش خواب‌آور باعث ایجاد خوابی عمیق در این افراد می‌شود. آرام‌بخشی زیاد اغلب با مصرف داروهایی که بسیار

1- Hyperalgesia
2- Analgesia
3- Euphoria
4- Sedation
5- Respiractory deprezion
6- Affective
7- Emotional
8- Floating
9- Distress
10- Restlessnes
11- Malaise

شبیه مشتقات فنانترن[1] هستند، روی می‌دهد تا داروهای صناعی همچون میریدین و فنتانیل. تجویز دوز نرمال مورفین (یک فنانترن)، باعث اختلال در خواب طبیعی حرکت سریع چشم (REM) و خواب NON-REM می‌شود. چنین اختلالی احتمالاً مشخصه تمامی انواع اوپیوئیدها می‌باشد. تجویز اوپیوئیدها در شماری از گونه‌ها (گربه‌ها، اسب‌ها، گاوها و خوک‌ها) برخلاف انسان، بیش از آن که باعث آرام‌بخشی شود، منجر به تحریک‌پذیری جاندار می‌شود. چنین آثار متضادی حداقل تا حدی، وابسته به دوز می‌باشند.

d. سرکوب تنفسی ــ تمامی ضددردهای اوپیوئیدی قادر هستند با مهار مکانیسم‌های تنفسی ساقه مغز، باعث سرکوب قابل توجه دستگاه تنفس شوند. ممکن است $Pco_2$ ریوی نیز افزایش یابد ولی مهم‌ترین مشخصه چنین افزایشی، کاهش پاسخ به میزان دی‌اکسیدکربن می‌باشد. سرکوب تنفسی وابسته به دوز می‌باشد و به طور قابل توجهی تحت تأثیر میزان ورودی حسی در واحد زمان، قرار دارد. به عنوان مثال، تضعیف تنفسی ناشی از این داروها را می‌توان با تحریکات گوناگون کاهش داد. محرک‌های بسیار دردناک قادر به ممانعت از اثرات تضعیف‌کنندگی تنفس دوزهای بالای این داروها می‌باشند ولی با تخفیف درد ممکن است یک تضعیف ناگهانی تنفسی عارض شود. کاهش خفیف تا متوسط در عملکرد سیستم تنفسی که با افزایش $Paco_2$ قابل اندازه‌گیری می‌باشد، به خوبی در بیمارانی که نارسایی قبلی تنفسی نداشته‌اند، کنترل می‌شود ولی چنین کاهشی در افراد دچار افزایش فشار داخل جمجمه، آسم، بیماری‌های مزمن انسدادی ریه یا کورپول‌مونل[2]، احتمالاً تحمل نمی‌شود. تضعیف تنفسی ناشی از تجویز اوپیوئیدها، یکی از بزرگ‌ترین مشکلات در درمان دردهای شدید محسوب می‌شود. امروزه تحقیقاتی در حال انجام است تا بتوان به داروهای ضد دردی دست یافت که فاقد اثرات تضعیف‌کنندگی تنفسی می‌باشند. تحقیقات با هدف حل این مشکل بر فارماکولوژی گیرنده‌های $\delta$ و مسیرهای پیام‌رسان سروتونینی در مراکز تنفسی موجود در ساقه مغز، متمرکز شده است.

e. سرکوب سرفه ــ مهار رفلکس سرفه یکی از شناخته‌شده‌ترین اثرات اوپیوئیدها می‌باشد. کدئین که در بیماران دچار سرفه‌های پاتولوژیک و یا کسانی که نیازمند دریافت تهویه از طریق لوله اندوتراکئال می‌باشند، حائز اهمیت می‌باشد. مهار سرفه ناشی از اوپیوئیدها، ممکن است به تجمع ترشحات و در نهایت انسدادهای ریوی و آتلکتازی منجر شود.

f. تنگ‌شدن مردمک (میوز) ــ در واقع تمامی آگونیست‌های اوپیوئیدی قادر به ایجاد میوز می‌باشند. میوز، تأثیری فارماکولوژیک است که نسبت به آن تحمل ایجاد نمی‌شود یا بسیار کم می‌باشد (جدول ۳-۳۱)، بنابراین در تشخیص موارد مسمومیت با اوپیوئیدها بسیار کمک‌کننده می‌باشد چرا که حتی چنین وضعیتی در افرادی که شدیداً نیز معتاد می‌باشند، دیده می‌شود. این اثر با تجویز آگونیست‌های اوپیوئیدی که با واسطه، مسیرهای پاراسمپاتیک را مهار می‌نمایند و همچنین آتروپین قابل مهار می‌باشد.

g. سفتی عضلات تنه‌ای ــ افزایش تونوس عضلات بزرگ تنه در مصرف تعدادی از مخدرها دیده می‌شود. اعتقاد بر این بوده است که این افزایش تونوس ناشی از اثر مخدرها در سطح طناب نخاعی می‌باشد، ولی امروزه شواهدی در دست می‌باشد که بیانگر دخالت سطوح بالاتر نخاع در این امر می‌باشد. سختی عضلانی با کاستن از میزان ظرفیت ریوی، در انجام ونتیلاسیون، مداخله می‌نماید. چنین اثراتی در تجویز دوزهای بالا از اوپیوئیدهای محلول در چربی (مانند فنتانیل، آلفنتانیل، رمی‌فنتانیل) به‌صورت داخل وریدی، نمود بیشتری دارد. با تجویز آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی می‌توان بر عارضه سختی عضلانی غلبه نمود که این امر مطمئناً باعث کاهش اثرات ضد درد این داروها نیز می‌شود. با تجویزهمزمان داروهای بلوک‌کننده عصبی ـ عضلانی می‌توان بدون کاهش اثرات ضددرد اوپیوئیدها با سختی عضلانی ناشی از این داروها، مقابله نمود.

h. تهوع و استفراغ ــ ضددردهای اوپیوئیدی با فعال‌کردن ناحیه گیرنده‌های شیمیایی موجود در ساقه مغز، باعث ایجاد تهوع و استفراغ می‌شوند. احتمالاً برخی از اجزاء وستیبولار نیز در چنین پدیده‌ای دخیل می‌باشند که چنین عوارضی به دنبال تحرک و جابجایی افزایش می‌یابد.

i. دمای بدن ــ تنظیم هومئوستاتیک دمای بدن تا حدی با واسطه پپتیدهای اندوژن مغزی روی می‌دهد. این ادعا براساس انجام مطالعاتی که طی آن تزریق آگونیست‌های گیرنده $\mu$ (مو) همچون مورفین در ناحیه هیپوتالاموس قدامی باعث ایجاد هیپرترمی و تزریق آگونیست‌های گیرنده $\kappa$ باعث ایجاد هیپوترمی شده، تأیید می‌شود.

j. الگوی خواب ــ اگرچه مکانیسم حاکم بر تداخل اوپیوئیدها

1- Phenantherene
2- Cor pulmonale

با ریتم شبانه‌روزی خواب نامشخص است اما این داروها می‌توانند موجب خستگی و سایر اختلالات خواب شامل اختلالات تنفسی ناشی از تنفس و آپنه خواب مرکزی را سبب شوند.

۲. اثرات محیطی

a. سیستم قلبی - عروقی ــ اغلب داروهای اوپیوئیدی هیچ نوع تأثیر قابل توجه مستقیمی به جز ایجاد برادی‌کاردی بر قلب ندارند. مپریدین در این میان استثنا می‌باشد چرا که به علت خواص آنتی‌موسکارینی باعث ایجاد تاکی‌کاردی می‌شود. فشارخون معمولاً در افرادی که اوپیوئید دریافت می‌دارند، به خوبی حفظ می‌شود مگر آن که سیستم قلب و عروق تحت استرس قرار گیرد که در این حالت ممکن است فشارخون کاهش یابد. این اثر هیپرتانسیو احتمالاً به علت اتساع شرائین و وریدهای محیطی می‌باشد که به تعدادی از مکانیسم‌ها از جمله آزادشدن هیستامین یا سرکوب مراکز وازوموتور نسبت داده می‌شود. اثر ثابتی از این داروها بر برون‌ده قلبی دیده نشده و ECG نیز تغییرات محسوسی نشان نمی‌دهد. به هر حال لازم است در تجویز این دارو در بیماران دچار کاهش حجم خون، جوانب احتیاط را در نظر داشت چرا که مکانیسم‌های ذکر شده، این افراد را مستعد هیپوتانسیون می‌نماید. ضددردهای اوپیوئیدی، جریان خون مغزی را به میزان کمی تحت تأثیر قرار می‌دهند، مگر آن که فشار $CO_2$ شریانی به علت تضعیف تنفسی افزایش یابد که موجب اتساع عروق مغزی همراه با کاهش مقاومت عروق مغزی شده و در نتیجه افزایش جریان خون مغزی و افزایش داخل جمجمه‌ای روی می‌دهد.

b. دستگاه گوارش ــ یبوست یکی از شناخته‌شده‌ترین عوارض اوپیوئیدهاست. عارضه‌ای که با مصرف طولانی مدت اوپیوئیدها نیز از بین نمی‌رود و در واقع نسبت به آثار یبوست‌زای اوپیوئیدها، تحمل ایجاد نمی‌شود (جدول ۳-۳۱). گیرنده‌های اوپیوئیدی به میزان زیاد در دستگاه گوارش موجود می‌باشند و یبوست به همان میزانی که ناشی از اثر مخدرها بر دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشد، با واسطه اثر دارو بر سیستم عصبی روده‌ای نیز روی می‌دهد (فصل ۶ را ببینید). در معده، ممکن است تحرک (انقباضات و انبساط‌های منظم) کاهش یابد ولی تونوسیته (انقباض مداوم) به ویژه در بخش مرکزی ممکن است افزایش یابد. ترشحات اسید کلریدریک معده کاهش می‌یابد. تونوسیته زمان استراحت روده کوچک افزایش می‌یابد که با اسپاسم‌های دوره‌ای همراه است اما دامنه انقباضات غیر پیشرونده به وضوح کاهش می‌یابد. در روده بزرگ این گونه امواج پریستالیتیک پیشرونده کاهش یافته ولی تونوسیته افزایش می‌یابد. چنین تأخیری در زمان گذر مدفوع باعث بازجذب بیشتر آب و ایجاد یبوست می‌شود. اثرات مذکور در روده بزرگ، اساس تجویز اوپیوئیدها در درمان اسهال می‌باشد. یبوست نیز یک مشکل در موارد مصرف اوپیوئیدها جهت کنترل موارد دردهای شدید سرطانی می‌باشد.

c. مجاری صفراوی ــ اوپیوئیدها باعث انقباض عضلات صاف مجاری و به موجب آن بروز کولیک‌های صفراوی می‌شوند. انقباض اسفنگتر اودی[1] احتمالاً باعث رفلاکس ترشحات صفراوی و پانکراتیت شده که میزان لیپاز و آمیلاز پلاسما افزایش می‌یابد.

d. کلیه ــ اوپیوئیدها باعث کاهش عملکرد کلیوی می‌شوند. به نظر می‌رسد علت چنین امری در انسان ناشی از کاهش جریان پلاسما در کلیه‌ها باشد. همچنین، اوپیوئیدها با تأثیر بر گیرنده $\mu$ اثرات آنتی‌دیورتیک خود در انسان، اعمال می‌نمایند. مکانیسم چنین تأثیری هم مرکزی و هم محیطی می‌باشد. اوپیوئیدها همچنین بازجذب سدیم از توبول‌های کلیوی را افزایش می‌دهند. نقش اوپیوئیدها در تغییر میزان رهاسازی هورمون آنتی‌دیورتیک (ADH) همچنان مورد بحث می‌باشد. تجویز دوزدرمانی ضددردهای اوپیوئیدی باعث افزایش تونوسیته مثانه و پیشابراه می‌شود. افزایش تونوسیته اسفنگتر ممکن است باعث احتباس ادراری به ویژه پس از اعمال جراحی گردد. به ندرت کولیک‌های مجاری ادراری ناشی از سنگ‌های کلیوی، با افزایش تونوسیته ناشی از اوپیوئیدها، افزایش می‌یابد.

e. رحم ــ ضددردهای اوپیوئیدی ممکن است باعث طولانی‌شدن زمان زایمان شوند. مکانیسم چنین اثری روشن نمی‌باشد ولی هر دو اثر محیطی و مرکزی اوپیوئیدها باعث کاهش تونوسیته رحم می‌شود. فنتانیل و مپریدین (پتیدین) انقباض رحم را مهار نموده اما تنها غلظت بالاتر از مقادیر بالینی، اثر مورفین یادشده را ندارد. در مقابل آگونیست‌های $\kappa$ [3H]-D-ala2، -L-Met5 انکفالینامید (DAMEA) انقباض رحم را مهار می‌کند.

1- Oddi

f. اندوکرین ــ اوپیوئیدهای ضد درد باعث تحریک آزادسازی ADH، پرولاکتین و سوماتوستاتین می‌شوند ولی رهاسازی هورمون لوتئینی[1] را مهار می‌کنند (جدول ۱-۳۱). این اثر از آن جهت اهمیت دارد که ممکن است پپتیدهای اوپیوئیدی درون‌زاد با اثر بر هیپوتالاموس، این سیستم‌ها را تنظیم می‌کنند. بیمارانی که درمان اوپیوئیدی مزمن را دریافت می‌کنند می‌توانند تستوسترون اندکی داشته و لذا میل جنسی کمی داشته باشند، خلق نامناسب و انرژی کمی نیز پیدا می‌کنند. زنان نیز می‌توانند آمنوره و دیسمنوره را تجربه کنند.

g. خارش ــ دوزهای درمانی اوپیوئیدهای ضددرد باعث برافروختگی و افزایش دمای پوست می‌شوند که ممکن است گاهی با تعریق و خارش همراه باشد. رهاسازی محیطی هیستامین و یا اثرات داروها بر CNS، ممکن است مسوول چنین تغییراتی باشد. عوارضی چون خارش و گاهی کهیر، اغلب طی تجویز اوپیوئیدها، به روش تزریقی روی می‌دهد. علاوه بر این زمانی که اوپیوئیدهایی چون مورفین به صورت داخل نخاعی و در روش اپی‌دورال استفاده می‌شوند باعث ایجاد خارش شدید در نواحی لب‌ها و تنه می‌شوند که همین امر اثرات مفید آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

h. ایمنی ــ اوپیوئیدها از طریق اثر بر تزاید لنفوسیت‌ها، تولید آنتی‌بادی و کموتاکسی، سیستم ایمنی را تعدیل می‌نمایند. علاوه بر این، مهاجرت لوکوسیت‌ها به نواحی آسیب بافتی و رهاسازی پپتیدهای اوپیوئیدی نیز با دردهای التهابی مقابله می‌کند. با این حال عملکرد سیتولیتیک سلول‌های کشنده طبیعی[2] و پاسخ تزایدی لنفوسیت‌ها در قبال میتوژن‌ها، اغلب توسط اوپیوئیدها مهار می‌شود. هر چند مکانیسم‌های دخیل پیچیده می‌باشد ولی احتمالاً، افزایش فعالیت گیرنده‌های مرکزی اوپیوئیدی، واسطه اصلی چنین تغییراتی در عملکرد سیستم ایمنی محیطی می‌باشد. در مجموع اثرات اوپیوئیدها طی تجویز حاد، با واسطه سیستم عصبی سمپاتیک و در موارد تجویز طولانی‌مدت با واسطه سیستم هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ آدرنال، روی می‌دهد.

## ■ فارماکولوژی بالینی ضددردهای اوپیوئیدی

درمان موفق درد یک امر اساسی در حرفه پزشکی است و مستلزم ملاحظات خاص از نظر منشأ درد و میزان درد می‌باشد. اغلب جهت سنجش میزان دردی که بیمار تجربه می‌کند از معیار درجه‌بندی عددی میزان درد و یا علامت‌گذاری یک خطر در آنالوگ تصویری عددی[3] و کلماتی که میزان درد را به صورت بدون درد[4] (۰) یا درد شدید (۱۰) توصیف می‌نمایند، استفاده می‌شود. در هر دو مورد اعداد، شدت درد را بر اساس ملایم (۳-۱) متوسط (۶-۴) و یا شدید (۱۰-۷) نشان می‌دهند. سیستم مشابهی نیز در مورد کودکان و بیمارانی که قادر به تکلم نمی‌باشند، به کار گرفته می‌شود. این سیستم ۵ چهره را که به صورت خندان (بدون درد) تا گریان (درد حداکثر) می‌باشند، نشان می‌دهد. درجه‌بندی خاصی برای بیماران با شرایط خاص نظیر آرتریت روماتوئید و دمانس وجود دارد. مجموعه سؤالات کامل جهت درجه‌بندی درد توسط سیستم بررسی درد مک‌گیل در پایگاه‌های اینترنتی در دسترس است.

در مورد بیمارانی که از درد شدید رنج می‌برند، اغلب تجویز ضددرد اوپیوئیدی، اولین قدم درمان محسوب می‌شود. در انتخاب روش تجویز (خوراکی، تزریقی، داخل نخاعی)، طول اثر دارو، اثر حداکثری[5] (حداکثر فعالیت داخلی[6])، طول دوره درمان، عوارض جانبی احتمالی و تجربه‌های قبلی بیمار باید در نظر گرفته شود. یکی از عمده‌ترین خطاهای پزشکان، ارزیابی ناکافی میزان درد بیمار و تطبیق ناصحیح آن با میزان دوز ضروری می‌باشد. یکی از اصول با اهمیت دیگر، پیگیری بیمار در یک رویه درمانی می‌باشد. میزان تأثیر دارو باید مجدداً ارزیابی شده و بسته به پاسخ ناکافی یا بیش از حد باید میزان دوزدارو و راهکار مربوطه تعدیل شود.

کاربرد داروهای اوپیوئیدی در وضعیت‌های حاد ممکن است با موارد مصرف مزمن آن در تعارض باشد، چرا که در موارد مزمن باید عواملی دیگر همچون پیدایش تحمل و وابستگی فیزیکی به ضددردهای اوپیوئیدی را نیز در نظر داشت.

## کاربردهای بالینی داروهای ضد درد اوپیوئیدی

**A. ضددرد**

دردهای شدید و پایدار معمولاً با مصرف داروهای ضددرد اوپیوئیدی که دارای فعالیت داخل سلولی بالایی هستند، تسکین می‌یابد (جدول ۲-۳۱ را ببینید)؛ حال آن که دردهای تیز و متناوب اغلب با چنین درمان‌هایی بهبود نمی‌یابند.

درمان دردهای ناشی از سرطان و سایر بیماری‌هایی که

1- Leuteinizing hormone
2- Natural killer-NK
3- Numeric visual analog scale-VAS
4- No pain
5- Ceiling effect
6- Maximal intrinsic activity

لاعلاج می‌باشند، باید به شدت انجام شده و اغلب نیازمند روش‌های کنترل مؤثر و منظم درد باشد. چنین وضعیت‌هایی احتمالاً نیازمند مصرف مداوم اوپیوئیدهای ضددرد قدرتمند می‌باشد که با درجاتی از تحمل و وابستگی فیزیکی نیز همراه است. چنین عوارضی را نباید به عنوان سدی در تأمین بهترین مراقبت و کیفیت زندگی تلقی گردد. مطالعات انجام شده بر کارکنان آسایشگاه‌های این گونه بیماران مؤید آن است که تجویز دقیق داروهای اوپیوئیدی (به معنی دوزی معین برطبق یک برنامه زمان‌بندی شده) در کنترل درد بیماران بسیار مؤثرتر از دریافت دوز دارو در مواقع درخواست بیماران بوده است. امروزه اقسام آهسته رهش داروهای اوپیوئیدی نیز، همچون اقسامی از مورفین با رهایش مداوم[1] (MS Contin) و اکسی‌کدون[2] (Oxycontin) در دسترس می‌باشند که این ترکیبات دارای مزیت ایجاد سطوح بی‌دردی پایدارتر و طولانی‌تری هستند.

در صورت بروز اختلالات گوارشی ناشی از تجویز خوراکی مورفین‌های آهسته رهش می‌توان از تجویز فنتانیل جلدی (چسب‌های فنتانیل)، در دوره‌های طولانی استفاده نمود. علاوه بر این می‌توان از فنتانیل داخل غشایی بوکال جهت تسکین اپی‌زودهای کوتاه دردهای تیر کشنده استفاده کرده (مراجعه به روش‌های آلترناتیو تجویز). استنشاق دوزهای قوی اوپیوئیدها از طریق بینی نیز دارای اثرات مفیدی بوده و چنین ترکیباتی نیز در بعضی از کشورها در دسترس می‌باشد و تأیید چنین فرمولاسیون‌هایی در USA، در حال گسترش است. علاوه بر این، نشان داده شده است که برخی از دارو از جمله آمفتامین‌ها قادر به افزایش اثرات ضد درد اوپیوئیدها هستند که مصرف این داروهای کمکی در افراد مبتلا به دردهای مزمن بسیار مفید بوده است.

ضددردهای اوپیوئیدی، اغلب طی اعمال مامایی نیز کاربرد دارند. از آنجایی که اوپیوئیدها از سد جفتی عبور می‌کنند، باید به میزان کافی مراقبت نمود تا عوارض جنینی آنها را به حداقل رساند. در صورت بروز عوارض در جنین، به سرعت می‌توان با تجویز آنتاگونیست آن یعنی نالوکسان این عوارض را کاهش داد. داروهای فنیل پیپریدینی (همچون مپریدین) نسبت به مورفین دارای اثرات تضعیف‌کنندگی کمتر (به ویژه تضعیف تنفسی) در نوزادان می‌باشد که همین امر باعث کاربرد بیشتر آنها در مقاصد مامایی شده است.

تسکین کافی دردهای حاد و شدید کولیک‌های کلیوی و مجاری صفراوی، نیازمند تجویز آگونیست‌های اوپیوئیدی قدرتمند می‌باشد. هر چند ممکن است افزایش تونوسیته عضلانی ناشی از این داروها به گونه‌ای ناخواسته باعث افزایش اسپاسم و به دنبال آن ایجاد دردهای ثانویه گردد. افزایش دوز اوپیوئیدها، معمولاً در کنترل مناسب درد، موفق می‌باشد.

### B. ادم حاد ریوی

تجویز مورفین داخل وریدی، باعث تسکین تنگی نفس ناشی از ادم ریوی به دنبال نارسایی بطن چپ می‌شود. مکانیسم احتمالی کاهش اضطراب (احساس تنفس‌های کوتاه)، کاهش پیش‌بار (کاهش تونوسیته وریدها) و پس‌بار (کاهش مقاومت محیطی) قلب می‌باشد. هر چند، اگر تضعیف تنفسی مساله‌ساز باشد، فوروزماید در درمان ادم ریوی، ارجح می‌باشد. از طرف دیگر مورفین به ویژه در درمان درد ناشی از ایسکمی میوکارد در چنین مواردی نیز مفید می‌باشد.

### C. سرفه

با مصرف دوزهای کمتر از میزانی که جهت بی‌دردی کافی است، می‌توان سرفه را مهارنمود. هرچند امروزه به‌علت ساخت بسیاری از ترکیبات مفید که نه اثرات ضددرد و نه اعتیادآور دارند، استفاده از اوپیوئیدهای ضددرد جهت سرکوب سرفه کاهش یافته است.

### D. اسهال

اسهال تقریباً ناشی از هر علتی که باشد با تجویز ضددردهای اوپیوئیدی کنترل می‌شود ولی در صورتی که منشأ اسهال عفونی باشد نباید از این گونه داروها جایگزین درمان با آنتی بیوتیک شود. در گذشته جهت کنترل اسهال از ترکیبات تریاک خام (مانند پارگوریک[3]) استفاده می‌شد، حال آن که امروزه از داروهای مشابه ولی صناعی که میزان اختصاصی‌بودن جهت دستگاه گوارش بالاتر بوده و فاقد عوارض جانبی بر دستگاه اعصاب مرکزی می‌باشند یا عوارض کمی دارند همچون دیفنوکسیلات[4] یا لوپرامید[5]، استفاده می‌شود. ترکیبات بسیاری صرفاً با چنین هدفی موجود می‌باشد (فصل ۶۲ را ببینید).

### E. لرز

اگر چه تمامی آگونیست‌های اوپیوئیدی دارای پتانسیل کاهش میزان لرز می‌باشند ولی در این میان مپریدین از بیشترین اثرات برخوردار است. مپریدین عمدتاً با اثر بر زیرگروه‌هایی از گیرنده‌های آدرنرژیک $\alpha_2$ به وضوح باعث کاهش لرزش می‌شود.

1- Sustained-release
2- Oxycodone
3- Paregoric
4- Diphenoxylate
5- Loperamide

**F. کاربرد در بیهوشی**

در بسیاری از موارد، اوپیوئیدها به عنوان پیش دارو در مرحله پیش از بیهوشی جراحی به کار گرفته می‌شوند چرا که این داروها آرام‌بخش بوده و دارای اثرات ضد اضطراب و خواص ضد درد می‌باشند. این داروها همچنین هم به عنوان داروی کمکی همراه با سایر داروهای بیهوشی و هم در دوزهای بالا (به عنوان مثال ۰/۰۲mg/kg–۰/۰۷۵ فنتانیل) به عنوان ترکیب اولیه رژیم‌های دارویی بیهوشی به کار گرفته می‌شوند (فصل ۲۵ را ببینید). اوپیوئیدها غالباً در جراحی قلبی عروقی و سایر انواع جراحی‌های پرخطر که در آنها هدف اصلی به حداقل رساندن سرکوب قلبی ریوی است، استفاده می‌شوند. در چنین شرایطی باید از حمایت مکانیکی تنفسی کمک گرفت.

به علت تأثیر مستقیم این داروها بر نورون‌های سطحی شاخ خلفی طناب نخاعی، تجویز اوپیوئیدها داخل اپی‌دورال یا فضای ساب‌آراکنوئید جهت ایجاد بی‌حسی موضعی ناحیه‌ای در ستون مهره به کار گرفته می‌شود. بسیاری از مطالعات مؤید آن است که تجویز مورفین به شیوه اپی‌دورال و با دوز ۳ تا ۵ میلی‌گرم طی انفوزیون آهسته از طریق کاتتری که در فضای اپی‌دورال نصب شده است، باعث ایجاد وضعیت ضددردی طولانی مدت همراه با عوارض کم می‌شود. از ابتدا تصور بر آن بوده است که تجویز اوپیوئیدهای داخل فضای اپی‌دورال، احتمالاً به طور انتخابی باعث ایجاد اثرات ضددرد بدون اختلال حرکتی، اتونوم یا عملکرد حسی می‌شود. سرکوب تنفسی ممکن است ناشی از تزریق دارو در فضای اپی‌دورال رخ دهد که در چنین مواردی از نالوکسان جهت مهار این عارضه استفاده می‌شود. عوارضی چون خارش، تهوع، استفراغ به دنبال تجویز اپی‌دورال و ساب‌آراکنوئید اوپیوئیدها شایع می‌باشد که در صورت لزوم می‌توان با به کارگیری نالوکسان این عوارض را کاهش داد. در حال حاضر روش تجویز اپی‌دورال، بر تجویز ساب‌آراکنوئید روشی مطلوب می‌باشد چرا که عوارض جانبی آن بسیار کم می‌باشد و مطالعات قدرتمندی نیز کاهش معنی‌دار مرگ و میر و ناخوشی‌های حول عمل جراحی را طی تجویز ضد دردها از طریق اپی‌دورال توراسیک، تأیید نموده‌اند. مصرف دوزهای کم داروهای بی‌هوشی موضعی همراه با فنتانیل در کاتتر اپی‌دورال توراسیک، روشی پذیرفته شده جهت کنترل درد دوران بهبود بیماران از توراسیک و اعمال جراحی بزرگ ناحیه فوقانی شکم می‌باشد. در بعضی موارد نادر متخصص کنترل دردهای مزمن، روش کاشت یک پمپ قابل برنامه‌ریزی متصل به کاتتر داخل اسپاینال را جهت انفوزیون مداوم اوپیوئیدها یا سایر داروهای ضددرد، برگزینند.

**G. روش‌های تجویز جایگزین**

کنترل ضددردی بیماران (PCA[1]) به‌طور گسترده‌ای در کنترل دردها بکار می‌رود. با استفاده از PCA بیمار سیستم تزریقی (انفوزیون) را با محاسبه دوز براساس گرم از ماده اوپیوئیدی ضد درد را دریافت می‌کند. تنظیم قابل برنامه‌ریزی تجویز دوز از تجویز مکرر و تزریق دوباره دستگاه پیشگیری می‌کند. ادعای بهتر بیماران و رضایت آنان از این سیستم این روش را در کنترل دردهای پس از جراحی بهتر نشان داده است. به هر حال پرسنل خدمات بهداشتی با استفاده از PCA بایستی بسیار آشنا باشند تا از کاهش دوز یا افزایش دوز در تجویزهای بعدی دارو اجتناب نموده و با نحوه برنامه‌ریزی ابزار تجویز آشنا باشد. یک احتمال افزایش خطر سرکوب تنفسی و هایپوکسی وجود دارد که نیازمند مانیتورینگ دقیق علائم حیاتی و سطح آرام‌بخشی و فراهم نمودن اکسیژن در هنگام ضرورت می‌باشد. اکسی‌متر مثبت مداوم نیز برای بیمارانی که PCA اوپیوئیدی دریافت می‌کنند توصیه می‌شود. هرچند این روش جهت ارزیابی اولیه هایپوونتیلاسیون با آینه کاملاً مناسب نیست و روش کاملی نیست اما به هر حال مانع از بروز عوارض و اثرات جانبی دارو می‌شود. احتمال خطر بروز خواب‌آلودگی افزایش می‌یابد، در صورتی که مصرف اوپیوئیدها با داروهایی نظیر بنزودیازپین‌ها و داروهای استفراغ همراه باشد.

از مدت‌ها پیش به کارگیری **شیاف‌های رکتال** مورفین و هیدرومرفون در مواردی که تجویز خوراکی و تزریقی دارو مطلوب نبوده است، رایج بوده است. **چسب‌های پوستی** مقادیر خونی ثابتی از دارو را ایجاد نموده و بدون نیاز به تزریق‌های مکرر باعث کنترل بهتر درد می‌شوند. فنتانیل، یکی از موفق‌ترین کاربردهای پوستی اوپیوئیدها می‌باشد که در کنترل دردهای مداوم و غیربهبود یابنده، تجویز می‌گردد. از آن جایی که فنتانیل موجب بروز تضعیف تنفسی در بیماران می‌شود، FDA، پیشنهاد می‌کند، که استفاده از چسب‌های پوستی فنتانیل (۲۵mcg/h) تنها به بیمارانی که نیازمند دریافت حداقل ۶۰mg/d مورفین خوراکی طی ۱ هفته یا بیشتر می‌باشند، محدود گردد. احتیاطات فزاینده‌ای در مورد بیمارانی که تحت درمان با این رژیم قرار می‌گیرند یا دوز مصرفی آنها افزایش می‌یابد، باید رعایت شود چرا که حداکثر غلظت سرمی آنها ممکن است طی ۴۸-۲۴

1- patient controlled analyesia (PCA)

ساعت پس از به کارگیری چسب پوستی حاصل شود. تجویز آن از **طریق بینی** علاوه بر این که نیاز به تجویزهای مکرر را مرتفع می‌کند، مسیر متابولیسم فاز اول که حین تجویز خوراکی داروها روی می‌دهد را نیز حذف می‌نماید. شکل پوستی بوپرونورفین (پچ پوستی) (Butrans) یک نمونه از رهاسازی دارو به صورت پوستی از نمونه‌های آگونیست ـ آنتاگونیست مخلوط بوده که در درمان دردهای مزمن و سمیت‌زدایی یا درمان نگهدارنده با اوپیوئیدها استفاده می‌شود. روش تجویز داخل بینی از تزریق مکرر دارو ممانعت نموده و متابولیسم گذر اول دارو که در روش تزریق خوراکی رخ را مهار می‌کند. بوتورفانول[1] تنها فرمولاسیون اوپیوئیدی است که فرمولاسیون آن جهت استنشاق از طریق بینی در ایالات متحده در دست می‌باشد و انتظار می‌رود بر تعداد این انواع افزوده شود. روش تجویزی جایگزین دیگر استفاده از روش **غشای دهانی** می‌باشد که بدین منظور قرص‌های مکیدنی فنتانیل سیترات یا مدل‌های آب نبات چوبی آن در دسترس می‌باشد.

## سمیت و عوارض ناخواسته

عوارض جانبی مستقیم ضددردهای اوپیوئیدی در واقع تشدید اثرات فارماکولوژیک آنهاست و شامل سرکوب تنفسی، تهوع، استفراغ و یبوست می‌شود (جدول ۴-۳۱). علاوه بر این، تحمل، وابستگی، تشخیص و درمان موارد مسمومیت از مسائلی هستند که باید آن‌ها را مورد توجه قرار داد.

### A. تحمل و وابستگی

وابستگی دارویی به اوپیوئیدها، با ایجاد علائم مربوط به سندرم محرومیت یا ترک، مشخص می‌شود. همان طور که اوپیوئیدهای مختلف از نظر خواص فارماکولوژیک با هم تفاوت دارند، از نقطه نظر وابستگی روانی و شدت علائم محرومیت نیز با هم متفاوت می‌باشند. به عنوان مثال ترک وابستگی یک آگونیست قدرتمند با علائم محرومیت شدیدتری بروز می‌یابد تا ترک آگونیستی متوسط یا ضعیف‌الاثر. تجویز **آنتاگونیست** اوپیوئیدی به فردی که دچار وابستگی است باعث بروز علائم سندرم ترک کوتاه مدت ولی شدید می‌شود (مراجعه به ترک تسریع شده توسط آنتاگونیست، در ادامه). پتانسیل وابستگی فیزیکی و روانی به داروهای آگونیست ـ آنتاگونیست نسبی کمتر از داورهای آگونیستی قوی می‌باشد.

۱. تحمل ــ اوپیوئیدی پدیده‌ای است که به دنبال تجویز مکرر دوزهای اوپیوئیدی رخ داده و سبب کاهش اثرات ضروری آنها می‌شود. از لحاظ بالینی با افزایش دوز دارو جهت رسیدن به همان اثرات ضد دردی که در ابتدا دیده شده، تعریف می‌شود. اگر چه با مصرف اولین دوز اوپیوئیدی، روند ایجاد تحمل آغاز می‌شود، ولی تا زمانی که بیش از ۳-۲ هفته از مواجه مکرر با دوزهای درمانی و معمول اوپیوئیدها سپری نشده باشد، آثار بالینی این ترکیبات نمود نمی‌یابد. ولی با این وجود تجویز اوپیوئیدهای ضد درد بسیار قدرتمند (همچون رمی‌فنتانیل) قبل از اعمال جراحی و در بخش مراقبت‌های ویژه باعث بروز تحمل حتی طی چندین ساعت شده است. پیدایش تحمل با تجویز دوزهای بالا طی زمان کمتری، بروز می‌کند حال آن که تجویز دوزهای کمتر طی زمان بیشتری باعث بروز تحمل می‌شوند.

یک درجه بالاتری از تحمل نیز ممکن است نسبت به اثرات ضد دردی، آرام‌بخشی و سرکوب‌کنندگی آگونیست‌های اوپیوئیدی پدید بیاید. ممکن است یک ایست تنفسی کامل در افرادی که دوز ۶۰ میلی‌گرم را دریافت ننموده‌اند پدید بیاید. اما به هر حال، که وابسته به اوپیوئیدها بوده و نیازمند تجویز دوزهای افزایش‌یابنده این داروها جهت کنترل دردهای حاصل از سرطان هستند، نظیر مقادیر ۲۰۰۰ میلی‌گرم از مورفین که ظرف مدت ۲ تا ۳ ساعت مصرف شده یا سرکوب تنفسی ایجاد نمی‌کند، این تحمل نسبت به اثرات آنتی‌دیورتیک، استفراغی‌زایی و کاهنده فشارخون ناشی از این داروها رخ می‌دهد اما به اثرات میوتیک، تشنج‌زایی و یبوست‌زایی ناشی از این داروها رخ نمی‌دهند (جدول ۳-۳۱). پس از قطع اوپیوئیدها از دست دادن تولرانس نسبت به اثرات آرام‌بخشی و خواب‌آوری اوپیوئیدها متغیر بوده و

**جدول ۴-۳۱ عوارض جانبی ضددردهای اوپیوئیدی**

| عوارض جانبی ناشی از مصرف حاد | عوارض جانبی ناشی از مصرف مزمن |
|---|---|
| سرکوب تنفسی | هیپوگنادیسم |
| تهوع / استفراغ | سرکوب ایمنی |
| التهاب و تب | افزایش خوردن غذا |
| آلرژی و کهیر | افزایش ترشح هورمون رشد |
| یبوست | اثرات قطع مصرف |
| احتباس ادرار | وابستگی / تحمل |
| دلیریوم | افزایش درک درد (هایپر آلژزی) |
| آرام‌بخشی | نقص در کنترل حرکات |
| میوکلونوس | به ویژه هنگام رانندگی |
| تشنج | |

1- Butorphanol

غیرقابل پیش‌بینی است. به هر حال تحمل نسبت به اثرات استفراغی‌زایی ممکن است چندین ماه پس از سندرم قطع مصرف دارو بروز کند. بنابراین تحمل نسبت به اوپیوئیدها از لحاظ اثر، نوع دارو، مدت زمان مصرف و نوع فرد (فاکتورهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی) متفاوت است.

تحمل در برابر ترکیبات ضددرد با گیرنده‌های مخلوط آگونیست ـ آنتاگونیست نیز روی می‌دهد ولی میزان آن در مقایسه با آگونیست‌ها کمتر می‌باشد. اثراتی چون توهم، آرام‌بخشی، هیپوترمی و تضعیف تنفسی پس از تجویز چند دوز از داروها دارای گیرنده‌های مخلوط کاهش می‌یابد هر چند تحمل به این داروها باعث ایجاد تحمل متقابل[1] به اوپیوئیدهای آگونیستی نمی‌شود. این نکته نیز اهمیت دارد که هیچگاه نسبت به آثار آنتاگونیستی گیرنده‌های مخلوط یا آنتاگونیست‌های خالص تحمل ایجاد نمی‌شود.

تحمل متقابل یکی از مهم‌ترین مشخصه‌های داروهای اوپیوئیدی می‌باشد بدین معنا که بیمارانی که نسبت به مورفین تحمل نشان می‌دهند، اغلب در برابر سایر آگونیست‌های اوپیوئیدی نیز پاسخ‌های کمتری از خود نشان می‌دهند. این امر به ویژه در مورد آگونیست‌هایی که عمدتاً بر گیرنده‌های $\mu$ (مو) تأثیرگذار هستند، صادق می‌باشد. مورفین و داروهای مشابه نه تنها در مورد اثرات ضددرد با هم تحمل متقابل دارند، بلکه در مورد اثراتی چون سرخوشی، آرام‌بخشی و اثرات تنفسی نیز چنین پدیده‌ای حضور دارد، هر چند میزان این تحمل در میان آگونیست‌های گیرنده $\mu$ ممکن است نسبی یا ناکامل باشد. شواهد بالینی منجر به ایجاد نظریه «چرخش اوپیوئیدی»[2] شده است که سال‌هاست که در درمان درد بیماران سرطانی به کار گرفته می‌شود. جهت بیماری که در برابر یک داروی اوپیوئیدی ضددرد دچار کاهش پاسخ می‌شود، دارو ضددرد اوپیوئیدی دیگری تجویز می‌شود (مانند مورفین به هیدرومورفون، هیدرومرفون به متادون) و این امر باعث بهبود پاسخ ضددرد در دوزهای یکسان از این داروها می‌شود. رویکرد دیگر، اتصال دوباره[3] می‌باشد. در این موارد از یک داروی غیر اوپیوئید کمکی، استفاده می‌شود. آنتاگونیست گیرنده NMDA (به عنوان مثال کتامین) باعث مهار یا معکوس نمودن تحمل ناشی از اوپیوئیدها در انسان شده است. به کارگیری چنین داروهایی از جمله کتامین در حال افزایش است چرا که مطالعات معتبری مؤید نتایج بالینی مفید این دارو در کاهش دردهای پس از جراحی و دوز مورد نیاز در افراد دچار تحمل به اوپیوئیدها بوده است. داروهایی که به گونه‌ای مستقل میزان بازیافت گیرنده‌های $\mu$ را افزایش می‌دهند، احتمالاً از امیدهای آینده ساخت ضد دردهای جدید جهت بیمارانی خواهند بود که به اوپیوئیدها، تحمل پیدا کرده‌اند.

۲. وابستگی ــ پیدایش وابستگی فیزیکی با مصرف دوزهای مکرر یک اوپیوئید نوع $\mu$ شکایتی اجتناب‌ناپذیر و ناشی از ایجاد تحمل این داروها می‌باشد. قطع تجویز دارو موجب بروز علائم سندرم محرومیت یا ترک می‌شود که در واقع انعکاسی از واکنش افراطی بدن و اثرات فارماکولوژیک حاد اوپیوئیدها می‌باشد.

علائم و نشانه‌های سندرم ترک عبارتند از: آبریزش بینی، اشک ریزش، خمیازه، لرز، سیخ‌شدن موها[4]، هیپرونتیلاسیون، هیپرترمی، میدریاز، دردهای عضلانی، استفراغ، اسهال، اضطراب و پرخاشگری. بروز و شدت علائم و نشانه‌های فوق، به میزان زیادی به شدت وابستگی فیزیکی ایجاد شده، بستگی دارد. تجویز اوپیوئید، بلافاصله و به صورت فوری باعث سرکوب علائم و نشانه‌های ترک می‌شود.

زمان پیدایش، شدت و طول مدت سندرم ترک تابع نوع داورئی که پیش از این مصرف شده و احتمالاً نیمه عمر بیولوژیک دارو می‌باشد. در مورد مورفین و هروئین علائم طی ۶ تا ۱۰ ساعت پس از مصرف آخرین دوز دارو آغاز می‌شود و در عرض ۳۶ تا ۴۸ ساعت به اوج اثر خود می‌رسد و سپس اکثر علائم به تدریج از بین می‌روند. در روز ۵ غالب علائم برطرف شده‌اند ولی ممکن است بعضی علائم تا ۱ ماه بعد باقی بمانند. علائم سندرم ترک مپریدین، طی ۲۴ ساعت فروکش می‌کند ولی در مورد متادون علائم سندرم ترک طی چندین روز به اوج خود می‌رسند و ممکن است تا ۲ هفته نیز پایدار باقی بمانند. فروکشی آهسته‌تر علائم ترک متادون با شدت کمتر آثار اعتیادآور آن همراه است و همین خاصیت متادون، آن را جهت ترک معتادان به مورفین، مطلوب نموده است. با وجود از بین‌رفتن علائم وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها، جستجوگری[5] آن ممکن است تا ماهها بعد ادامه داشته باشد. علاوه بر متادون، بوپرنورفین[6] و کلونیدین[7] (یک آگونیست گیرنده نورآدرنرژیک $\alpha_2$) نیز درمان‌های تأیید شده از طرف FDA جهت مسمومیت‌زدایی اوپیوئیدهای ضد درد می‌باشد (فصل ۳۲ را ببینید).

تجویز نالوکسان یا یک آنتاگونیست دیگر به افرادی که دچار وابستگی فیزیکی به اوپیوئیدها می‌باشند، باعث ایجاد یک سندرم انفجاری و گذرای ترک ـ **ترک تسریع شده توسط**

1- Cross-tolerance
2- Opioid rotation
3- Recouple
4- Gooseflesh (Piloerection)
5- Craving
6- Buprenorphine
7- Clonidine

**آنتاگونیست**[1] ـ می‌گردد. طی ۳ دقیقه پس از تزریق آنتاگونیست، علائم و نشانه‌هایی مشابه آن چه پس از قطع ناگهانی اوپیوئیدها به وجود می‌آید، بروز کرده، طی ۱۰ تا ۲۰ دقیقه به اوج می‌رسد و به وضوح پس از یک ساعت کاهش می‌یابد. حتی در مورد متادون که علائم سندرم ترک آن خفیف است، استفاده از روش ترک تسریع شده توسط آنتاگونیست، ممکن است بسیار شدید باشد.

در مورد داروهایی با اثرات مخلوط، علائم و نشانه‌های ترک می‌تواند پس از تجویز مکرر و قطع ناگهانی پنتازوسین، سیکلازوسین یا نالورفین روی دهد اما علائم این سندرم کاملاً با علائم سندرم ترک مصرف مورفین و آگونیست‌هایی دیگر متفاوت می‌باشد. اضطراب، کاهش اشتها و وزن، تاکی‌کاردی، لرز، افزایش درجه حرارت بدن و کرامپ‌های شکمی از جمله علائم گزارش شده می‌باشند.

۳. اعتیاد ـــ همان‌طور که توسط انجمن طب اعتیاد آمریکا گزارش و تعریف شده است، اعتیاد یک بیماری اولیه و زمینه‌ای مرکز پاداش مغزی، تحریک، حافظه و مراکز مرتبط است. اختلال در این چرخه‌ها منجر به تغییرات بیولوژیک، سایکولوژیک و اجتماعی می‌شود. این پدیده با یک تظاهر پاتولوژیکی فردی در سیستم پاداش و کنترل درد فرد حاصل می‌شود. اعتیاد با عدم توانمندی و نقص در کنترل رفتار، اشتیاق، کاهش تشخیص مشکلات و مسائل خاص به همراه اختلال در مسائل و پاسخ‌های عاطفی خواهد بود (فصل ۳۲ را ببینید).

واضح است که خطر ایجاد وابستگی به این داروها در مصارف درمانی موضوعی با اهمیت می‌باشد. علی‌رغم این موضوع تحت هیچ شرایطی نباید از تسکین درد کافی به بهانه ساده خطر بالقوه اعتیاد یا این که همیشه پزشک باید محدودیت‌هایی را در تجویز داروهای نارکوتیک رعایت نماید، خودداری نمود. علاوه بر این، اصولی وجود دارد که با رعایت آنها می‌توان امکان پیدایش اعتیاد و تحمل را هر چه بیشتر کاهش داد.

- مشخص‌کردن اهداف درمان قبل از آغاز اوپیوئیدها خطر بالقوه وابستگی فیزیکی را کاهش می‌دهد. بیمار و خانواده‌اش باید در جریان امور قرار گیرند.
- زمانی که دوزدرمانی مؤثر به دست آمد، باید تلاش نمود تا دوز مصرفی را در همین سطح نگهداشت. باید دوز مربوطه را به دقت یادداشت کرد تا پزشکان معاینه‌کننده دیگر نیز از افزایش آن اجتناب نمایند.
- به جای به‌کارگیری اوپیوئیدها به ویژه در دردهای مزمن باید سعی نمود تا از سایر ترکیبات ضددرد با اثرات اعتیادآور و علائم سندرم ترک کمتر، استفاده کرد.
- مکرراً لزوم ادامه درمان و همچنین نیاز بیمار به اوپیوئیدها ارزیابی شود.

**B. تشخیص و درمان موارد مسمومیت با اوپیوئیدها**

تزریق داخل وریدی نالوکسان به نحو شگفت‌آوری، کمای ناشی از مسمومیت با اوپیوئیدها را باز می‌گرداند. البته به‌کارگیری چنین آنتاگونیست‌هایی نباید باعث عدم بستری بیمار و انجام سایر مراقبت‌های درمانی به ویژه حمایت‌های تنفسی گردد. همچنین بخش آنتاگونیست‌ها در ادامه و فصل ۵۸ را ببینید.

**C. موارد منع مصرف و احتیاط‌های ضروری در درمان**

۱. مصرف آگونیست‌های خالص همراه با آگونیست‌های نسبی ضعیف ـــ تجویز یک آگونیست نسبی ضعیف همچون پنتازوسین به بیمارانی که یک آگونیست خالص (مانند مورفین) دریافت می‌دارند، احتمالاً باعث کاهش اثرات ضددرد و ایجاد حالتی شبیه سندرم ترک می‌شود. به همین علت باید از تجویز توام آگونیست با یک آگونیست ـ آنتاگونیست خودداری نمود.

۲. مصرف در بیماران دچار ضربه مغزی ـــ تضعیف تنفسی ناشی از این داروها باعث احتباس $CO_2$ و به موجب آن اتساع عروقی مغزی می‌شود. بنابراین تجویز این داروها در افرادی که دچار افزایش فشار داخل مغزی می‌باشند، با اختلالات کشنده مغزی همراه خواهد بود.

۳. مصرف طی حاملگی ـــ جنین مادرانی که به طور طولانی مدت اوپیوئید مصرف می‌کرده‌اند، ممکن است دچار وابستگی فیزیکی به این داروها در داخل رحم باشند و طی دوران پس از تولد علائم سندرم ترک را از خود نشان دهند. مصرف روزانه دوز کمی از هروئین (به میزان ۶mg یا داروهای معادل) توسط مادر باعث بروز علائم سندرم ترک خفیف در نوزاد می‌شود و مصرف دو برابر این مقدار باعث تشدید علائم و نشانه‌ها همچون تحریک‌پذیری، جیغ‌های شدید، اسهال یا حتی تشنج می‌شود. شناخت این حالت در نوزادان مستلزم گرفتن تاریخچه دقیق و معاینات فیزیکی می‌باشد. در صورت خفیف‌بودن علائم ترک می‌توان از داروهایی چون دیازپام استفاده نمود ولی در صورت شدیدتربودن علائم می‌توان از تنتور مخلوط شده تریاک

1- Antagonist-precipitated withdrawal

(پارگوریک: هر میلی‌لیتر حاوی ۰/۴ میلی‌گرم مورفین می‌باشد) به صورت خوراکی و با دوز ۰/۱۲-۰/۲۴mL/kg استفاده نمود. متادون (۰/۱-۰/۵mg/kg) به صورت خوراکی مورد استفاده قرار گرفته است.

۴. مصرف در بیماران دچار اختلال عملکرد ریوی — اثرات تضعیف‌کنندگی تنفسی اوپیوئیدها در بیماران با ذخیره تنفسی مرزی، ممکن است باعث ایجاد نارسایی حاد تنفسی در این بیماران شود.

۵. مصرف در بیماران دچار اختلال عملکرد کبدی یا کلیوی — از آنجایی که مورفین و داروهای مشابه عمدتاً در کبد متابولیزه می‌شوند، مصرف آنها در بیماران دچار کمای پره‌هپاتیک، مورد سوال می‌باشد. نیمه عمر این دارو در بیماران دچار نارسایی کلیوی افزایش می‌یابد و ممکن است به تجمع مورفین و متابولیت‌های فعال گلوکورونیزه آن بینجامد. دوزدارو معمولاً در چنین بیمارانی کاهش می‌یابد.

۶. مصرف در بیماران دچار بیماری‌های اندوکرین — بیماران دچار نارسایی آدرنال (بیماری آدیسون) و بیماران دچار هیپوتیروئیدی (میگزادم) پاسخ طولانی‌تر و شدیدتری نسبت به اوپیوئیدها نشان می‌دهند.

## تداخلات دارویی

چون بیماران بدحال یا بستری ممکن است نیازمند دریافت تعداد زیادی دارو باشند، همیشه احتمال واکنش متقابل دارویی هنگام تجویز مواد مخدر در این افراد وجود دارد. در جدول ۵-۳۱ پاره‌ای از این تداخلات و برخی از دلایلی که لزوم ترکیب نکردن داروهای مذکور با اوپیوئیدها را ایجاب می‌نماید، ذکر شده است.

## ■ داروهای اختصاصی

دراین بخش برخی از مهم‌ترین و پرمصرف‌ترین داروهای ضد درد اوپیوئیدی و بعضی خصوصیات خاص آن‌ها شرح داده می‌شود. اطلاعاتی در رابطه با مقدار مصرف آن‌ها در قیاس با دوز ۱۰ میلی‌گرم مورفین داخل عضلانی، کارایی خوراکی - تزریقی، مدت تسکین درد و حداکثر کارایی در جدول ۲-۳۱ آورده شده است.

جدول ۵-۳۱ تداخلات داروهای اوپیوئیدی

| گروه‌های دارویی | تداخلات با سایر اوپیوئیدها |
|---|---|
| آرام‌بخش - خواب‌آور | افزایش تضعیف دستگاه اعصاب مرکزی به ویژه تضعیف تنفسی |
| آنتی‌سایکوتیک‌های آرام‌بخش[1] | افزایش آرام‌بخشی، اثرات متغیر بر تضعیف تنفسی، تقویت اثرات قلبی - عروقی (اثرات آنتی‌موسکارینی و مسدودکنندگی آلفا) |
| مهارکننده‌های MAO | کنترااندیکاسیون نسبی اغلب ضددردهای اوپیوئیدی چراکه احتمال بروز کمای هیپرپیرکسیک[2] در این موارد وجود دارد. هیپرتانسیون نیز در مواردی گزارش شده است. |

## آگونیست‌های قدرتمند

### فنانترن‌ها[3]

**مورفین، هیدرمرفون** و **اکسی‌مرفون** آگونیست‌های قدرتمند و مؤثر در درمان دردهای شدید می‌باشند. این انواع اصلی با جزئیات مربوطه در بحث‌های پیش شرح داده شده‌اند.

10 17 N—$CH_3$ $CH_2$ $CH_2$ 1 7 HO 3 O 6 OH

Morphine

**هروئین**[4] (دیامورفین، دی‌استیل مورفین)، دارویی مؤثر و سریع‌الاثر می‌باشد ولی مصرف آن در آمریکا و کانادا ممنوع است. در سال‌های اخیر تلاش‌های بسیاری در جهت احیای مصرف آن صورت گرفته است درحالی‌که مطالعات دوسویه‌کور انجام شده مؤید تأثیر بیشتر هروئین نسبت به مورفین در تسکین دردهای شدید و مزمن (لااقل به روش تزریق داخل عضلانی) نبوده‌اند.

### فنیل‌هپتیل‌آمین‌ها[5]

**متادون** دارویی مؤثر و قدرتمند و دارای اثرات ضددرد بالینی می‌باشند. تجویز آن از طریق خوراکی، داخل وریدی، زیرجلدی،

1- Tranquilizers
2- Hyperpyrexic
3- Phenanthrenes
4- Heroin
5- Phenylheptylamines

داخل نخاعی و رکتال امکان‌پذیر می‌باشد. میزان جذب آن از لوله گوارش خوب است و فراهمی زیستی آن نیز بیش از مورفین خوراکی می‌باشد.

Methadone

متادون، علاوه بر آن که آگونیست گیرنده $\mu$ (مو) می‌باشد، مخلوط حاوی ایزومرهای D- متادون و L- متادون، قادر به بلوک هر دو نوع گیرنده NMDA و ناقلین بازجذب مونوآمین‌ها می‌باشد. این گونه مشخصات گیرنده‌های غیراوپیوئیدی توانایی مورفین در تسکین دردهایی که پاسخ به درمان ضعیفی دارند، نوروپاتی‌ها و دردهای ناشی از سرطان را توجیه می‌نماید، به ویژه اگر به درمان با مورفین نیز پاسخ نداده باشند. بنابراین زمانی که با دوزهای افزایشی نیز نسبت به خواص ضد درد مورفین یا هیدرمورفون تحمل ایجاد گردید و عوارض جانبی بسیاری با چنین داروهایی متصور باشد، می‌توان از رویکرد چرخش اوپیوئیدی استفاده نمود که در دوزهای روزانه معادل مورفین، قادر به ایجاد ۱۰ تا ۲۰ درصد افزایش در میزان بی‌دردی می‌باشد. برخلاف کاربرد متادون در درمان علائم ناشی از سندرم ترک، تجویز دوزهای متادون به‌عنوان یک داروی ضددرد نباید در فواصل بیشتر از ۸ ساعت صورت پذیرد. به‌علت فارماکوکینتیک بسیار متغیر متادون و نیمه‌عمر طولانی آن (۲۵ تا ۵۲ ساعت)، تجویز دوزهای اولیه آن باید تحت کنترل انجام شود، تا بدین وسیله بتوان از عوارض جانبی احتمالی و زیان‌بار به ویژه تضعیف تنفسی پیشگیری نمود. از آن جایی که متابولیسم متادون به ایزوفرم‌های CYP3A4 و CYP2B6 کبدی وابسته است، مهار مسیرهای متابولیکی آن یا اختلال عملکرد کبدی منجر به بروز مسمومیت با این عوامل و نهایتاً تضعیف تنفسی و در موارد نادری، آریتمی‌های ناشی از QT طولانی‌شده، گردیده است.

متادون، به طور گسترده جهت درمان ترک اعتیاد، استفاده می‌شود. ایجاد تحمل و وابستگی فیزیکی نسبت به این دارو بسیار آهسته‌تر از مورفین می‌باشد. علائمی نیز که پس از قطع ناگهانی متادون روی می‌دهد، خفیف‌تر هستند اگر چه در مقایسه با قطع ناگهانی مورفین، این علائم مدت بیشتری باقی می‌مانند. چنین مشخصاتی، متادون را به دارویی مناسب جهت مسمومیت‌زدایی و درمان نگهدارنده معتادان هروئینی مزمن و عودکننده، تبدیل نموده است.

برای سمیت‌زدایی از یک معتاد به هروئین، دوزهای اندک متادون (۱۰-۵ میلی‌گرم خوراکی)، دو تا سه بار در روز به مدت ۳-۲ روز تجویز می‌شوند. در هنگام قطع متادون، معتاد دچار یک سندرم خفیف اما قابل تحمل ترک می‌شود.

طی درمان نگهدارنده در افراد معتاد با تجویز ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم روزانه متادون به صورت خوراکی به صورت عامدانه نسبت به این دارو تحمل ایجاد می‌شود. چنین وضعیتی به علت ایجاد تحمل متقابل نسبت به هروئین، از بروز بسیاری از اثرات تقویت‌کننده اعتیاد ناشی از هروئین، ممانعت می‌کند. یکی از دلایل منطقی این قضیه آن است که کاهش اثرات تقویت‌کننده چنین اعتیادی از تلاش فرد جهت حصول آن ممانعت می‌کند و این اثر باعث کاهش اعمال جنایتکارانه شده و فرد را جهت دریافت درمان‌های روان درمانی و بازپروری مستعد می‌نماید. اساس فارماکولوژیک به کارگیری متادون در برنامه‌های درمانی نگهدارنده و اساس اجتماعی آن، منطقی می‌باشد ولی بعضی از برنامه‌های متادون درمانی با شکست روبرو می‌شوند چرا که درمان‌های غیر دارویی انجام شده کافی نمی‌باشد.

مصرف همزمان هروئین و متادون در افراد معتادی که جهت ترک مراجعه می‌نمایند، مورد سوال می‌باشد چرا که خطر ایجاد مسمومیت و به دنبال آن سرکوب تنفسی وجود دارد. نه تنها تعداد بیمارانی که متادون را جهت دردهای مداوم مصرف می‌کنند، افزایش می‌یابد، بلکه میزان بروز موارد افزایش تصادفی مقادیر مصرف و مشکلات ناشی از سرکوب تنفسی غیرافزایشی می‌یابد. بوپرنورفین[1]، یک آگونیست نسبی گیرنده مو ($\mu$) با خواص طولانی مدت می‌باشد که اثرات مفیدی را در مسمومیت‌زدایی اوپیوئیدی و درمان‌های نگهدارنده از خود نشان داده است و در عین حال خطرات مرگ‌آور ناشی از مصرف هروئین همراه با آن کمتر می‌باشد.

## فنیل پیپریدین‌ها

**فنتانیل**[2] یکی از پرمصرف‌ترین داروهای خانواده اوپیوئیدهای صناعی می‌باشد. زیر گروه فنتانیل شامل **سوفنتانیل**[3]، **آلفنتانیل**[4] و **رمی‌فنتانیل**[5] می‌باشند که به این اعضا باید داروی والد یعنی فنتانیل را نیز اضافه نمود.

1- Buprenorphine
2- Fentanyl
3- Sufentanil
4- Alfentanil
5- Remifentanil

Fentanyl

این اوپیوئیدها عمدتاً از نظر قدرت متابولیسم با هم متفاوت می‌باشند. سوفنتانیل، ۵ تا ۷ برابر قوی‌تر از فنتانیل می‌باشد. آلفنتانیل قدرت کمتری از فنتانیل دارد ولی بسیار سریع‌تر اثر می‌نماید ولی طول اثر آن کم می‌باشد. رمی‌فنتانیل، بسیار سریع توسط استرازهای خون و بعضی بافت‌ها متابولیزه می‌شود که همین امر باعث شده است این دارو دارای نیمه عمر بسیار کوتاهی باشد. چنین مشخصاتی هنگام به کارگیری این داروها در فرآیندهای بیهوشی، بسیار مفید می‌باشد. اگر چه فنتانیل، امروزه یک داروی ضد درد غالب در گروه داروهای فنیل پیپریدینی می‌باشد ولی مپریدین[1] نیز به گستردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این داروهای اوپیوئیدی قدیمی‌تر دارای اثرات قابل توجه آنتی‌موسکارینی هستند که در صورت وجود اختلالاتی همچون تاکی‌کاردی، این داروها منع مصرف خواهند داشت. همچنین به نظر می‌رسد مپریدین دارای عملکرد اینوتروپیک منفی بر عضله قلب باشد. علاوه بر این، تجمع متابولیت‌های ثانویه این دارو، نورمپریدین، به صورت بالقوه ممکن است در افرادی که دوزهای بالایی دریافت می‌دارند یا از نارسایی کلیوی رنج می‌برند باعث ایجاد تشنج شود. تجویز مپریدین، با توجه به پروفایل نامطلوب، به عنوان ضد درد در خط اول درمان، به مواردی بسیار نادر محدود شده است.

### مورفین‌ها

**لوورفانول**[2]، یک ضددرد اوپیوئیدی صناعی می‌باشد که از نظر عملکردی شباهت زیادی با مورفین دارد و اثرات آگونیستی بر گیرنده $\mu$ و $\delta$ و $\kappa$ داشته و همچنین سبب بازجذب سروتونین و نوراپی‌نفرین شده و گیرنده‌های NMDA را آنتاگونیزه می‌کند.

## آگونیست‌های متوسط تا ضعیف

### فنانترن‌ها[3]

**کدئین**، **دی‌هیدروکدئین**، و **هیدروکدون**، همگی تا حدی اثرات کمتری از مورفین دارند و اغلب مصرف دوزهای زیاد آنها که قادر به ایجاد اثرات بی‌دردی مشابه مورفین باشد به علت خطر وجود عوارض، محدودیت دارد.

اکسی‌کدون بسیار قدرتمند بوده و در تجویز تنها به عنوان فرآورده‌های سریع‌رهش و آهسته‌رهش و در درمان دردهای شدید تا متوسط کاربرد دارد. ترکیب هیدروکدون و یا **اکسی‌کدون** با استامینوفن فرمولاسیون غالب جهت تجویز به‌صورت خوراکی به‌منظور درمان دردهای ملایم تام توسط می‌باشد. به‌هرحال بکارگیری اکسی‌کدون به‌صورت قرص‌های با رهایش کنترل شده در دوزهای بالا افزایش یافته است. یک شکل از فرم تزریقی اکسی‌کدون در خارج از ایالات متحده آمریکا در دسترس است.

از آنجایی که هر کدام از قرص‌های با رهایش کنترل شده اکسی‌کدون حاوی مقادیر زیادی از اکسی‌کدون بوده که امکان افزایش طول دوره اثر آن را فراهم نموده است، امکان سوءمصرف فرآورده‌های قدیمی‌تر قرص‌ها، که سبب افزایش سطوح دارو می‌شد و موجب سوءمصرف و افزایش مقادیر مصرف کشنده می‌گردد، تغییر یافته است. اخیراً FDA ترکیبات جدیدی را به تأیید رسانده که ترکیب با رهایش کنترل شده از اکسی‌کدون می‌باشد که از بریده شده، شکستن، خرد شدن، جویده شدن و یا حل شدن آن جلوگیری کرده و از سوءمصرف آن با تدخین یا تزریق جلوگیری می‌کند. FDA همچنین نیاز به ارزیابی خطرات و راهکارهای درمانی (REMS)[4] این دارو دارد که شامل صدور راهنمای درمانی برای بیماران و درسنامه‌هایی جهت مصرف صحیح ضددردهای اوپیوئیدی در درمان درد می‌باشد (کادر: آموزش تجویز کنندگان اپیوئیدها را ببینید).

Codeine

### فنیل‌هپتیل‌آمین‌ها[5]

**پروپوکسی‌فن**[6]، از نظر ساختاری مشابه متادون می‌باشد ولی اثرات ضددرد آن کمتر می‌باشد. کارآیی کم آن سبب نامناسب بودن آن شده است. حتی در شرایطی که با آسپرین و در درمان

1- Meperidine  2- Levorphanol
3- Phenanthrene
4- Risk evaluation and mitigation strategy
5- Phenylheptylamines  6- Propoxyphene

دردهای حاد مصرف شود. افزایش بروز مرگ‌های مرتبط با مصرف این دارو یا مصرف نادرست این دارو، مصرف آن در ایالات متحده آمریکا را محدود نموده است.

### فنیل پیپریدین‌ها

دیفنوکسیلات[1] و متابولیت آن، دیفنوکسین[2] کاربرد ضددرد ندارند و در درمان اسهال به کار گرفته می‌شوند. از آن جایی که احتمال سؤمصرف این داروها بسیار کم است، کنترل و نظارت کمی بر برنامه مصرف آنها اعمال می‌شود (دیفنوکسین، برنامه IV و دیفنوکسیلات، برنامه V می‌باشد، مراجعه به داخل جلد کتاب). حلالیت‌پذیری کم آنها در آب، مصرف این داروها به شیوه تزریق را محدود نموده است. همچون سایر داروهای ضد اسهال، این دارو نیز همراه با آتروپین مورد استفاده قرار می‌گیرد. مقادیر کم آتروپین به دارو افزوده می‌شود که علاوه‌بر ایجاد اثرات ضد اسهال قدرتمند، احتمال سوءمصرف این دارو را نیز کاهش می‌دهد.

لوپرامید[3] یکی از مشتقات فنیل پیپریدین‌هاست که جهت کنترل اسهال مورد استفاده قرار می‌گیرد. هر چند به علت اثرات محیطی آن بر گیرنده $\mu$ و فقدان تأثیر دارو بر گیرنده‌های CNS، علایق روزافزونی در رابطه با به کارگیری آن در موارد دردهای نوروپاتیک، به وجود آمده است. از آنجایی که نفوذ آن در مغز بسیار کم می‌باشد، پتانسیل سوءمصرف این دارو نیز کم می‌باشد و به همین دلیل بدون نسخه نیز در دسترس می‌باشد.

دوز معمول تمامی این داروهای ضد اسهال، دو قرص در شروع و سپس یک قرص به دنبال هر بار اجابت مزاج اسهالی می‌باشد.

## اوپیوئیدها با اثرات مخلوط بر گیرنده

احتیاطات لازم در رابطه با عدم تجویز داروهایی با اثرات آگونیستی نسبی یا اثرات مخلوط در افرادی که داروهای آگونیستی خالص مصرف می‌نمایند، باید به عمل آورده شود. چرا که چنین تجویزی ممکن است باعث کاهش اثرات بی‌دردی شود یا به طور ناگهانی علائم سندرم محرومیت بروز نماید.

### فنانترن‌ها (Phenanthrenes)

همانگونه که اشار شد بوپرنورفین یک مشتق فنانترنی طولانی‌اثر و قدرتمند و آگونیست گیرنده $\mu$ (با فعالیت ذاتی کم) و یک

### آموزش تجویزکنندگان اپیوئیدها

درمان درد یک مشکل فارماکولوژی بالینی دشوار بوده و پزشکان تجویز کننده اپیوئیدها اغلب در مبارزه با این مشکل شکست می‌خورند، بنابراین موارد بسیار زیادی از افزایش سوءمصرف دارو در ایالات متحده آمریکا و تقریباً مرگ ۴ برابری ناشی از مصرف بیش از تجویز اپیوئیدها بین سال‌های ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۹ گزارش شده است. این آمارها سازمان غذا و دارو را ملزم به طراحی فرمولاسیون برای شرکت‌های سازنده و جهت آموزش پزشکان تجویز کننده اوپیوئیدها نمود. FDA مشغول طراحی روش‌هایی به منظور آموزش‌های پزشکان تجویز کننده اوپیوئیدها است که این آموزش‌ها بر پایه فهم فارماکولوژی بالینی اوپیوئیدها با تأکید بر آموزش در مورد ترکیبات طولانی اثر و آهسته‌رهش از این گروه داروئی است. تأکید این آموزش‌ها بر چگونگی مصرف ترکیبات آهسته‌رهش و طولانی اثر (متادون و اکسی‌کدون) بیانگر زیاد بودن مرگ‌ومیر ناشی از این داروهاست.

آنتاگونیست گیرنده‌های $\kappa$ و $\delta$ بوده و به عنوان آگونیست - آنتاگونیست مختلط معرفی می‌شود. اگرچه بوپرنورفین به عنوان یک داروی ضد درد شناخته می‌شود اما می‌تواند اثرات داروهای ضد درد قدرتمند نظیر مورفین را آنتاگونیزه نماید. بوپرنورفین همچنین به ORL1، یک گیرنده ناشناخته، متصل می‌شود اگرچه این ویژگی آخر و تأثیر آن بر خاصیت آنتاگونیستی مورفین در حال بررسی است. تجویز دارو با روش زیرزبانی جهت پرهیز از اثرگذار اول دارو الزامی است. اثربخشی طولانی مدت آن به علت جداشدن آهسته دارو از گیرنده مو ($\mu$) می‌باشد. چنین خاصیتی تا حدودی مقاوم‌بودن اثرات این دارو در برابر نالوکسان را توجیه می‌نماید. کاربردهای بالینی این دارو نیز مشابه نالبوفین می‌باشد. علاوه بر این، بسیاری از مطالعات اعتقاد دارند، در درمان‌های سم‌زدایی و نگهدارنده معتادان به هروئین، می‌توان به جای متادون از بوپرنورفین نیز استفاده نمود. بوپرنورفین از سوی انجمن غذا و داروی آمریکا (FDA) در سال ۲۰۰۲ جهت کنترل و درمان وابستگی به اوپیوئیدها، مورد تایید قرار گرفته است. برخلاف متادون تجویز دوزهای بالای بوپرنورفین با اثرات آنتاگونیستی بر گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ (مو) (سوبوکسون)[4]، اثرات ضددرد و سرکوب‌کننده تنفسی این دارو را محدود می‌نماید. به

---

1- Diphenoxylate
2- Difenoxin
3- Loperamide
4- suboxone

هر حال فرمولاسیون‌های بوپرنورفین همچنان سبب سرکوب جدی تنفسی و مرگ شده به ویژه هنگامی که در ترکیب با بنزودیازپین‌ها یا سرکوب‌کننده‌های CNS (آرام‌بخش‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها یا الکل) مصرف شود. بوپرنورفین همچنان به صورت شکل‌های ترکیبی با نالوکسان، آنتاگونیست‌های گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ (نظیر سوبوکسون[1]) و به منظور پیشگیری از سوءمصرف آن موجود می‌باشد. یک فرم پوستی بسیار آهسته رهش که سبب رهاسازی دارو ظرف مدت یک هفته می‌شود، نیز در دسترس است (Butran). اثرات سایکومیمتیک با عوارضی نظیر توهم، کابوس و اضطراب پس از مصرف دارو با عملکرد آگونیست ـ آنتاگونیست دیده می‌شود.

**پنتازوسین** (یک بنزومورفون) و نالبوفین از نمونه‌های دیگر ضددردهای اوپیوئیدی هستند که اثرات آگونیست ـ آنتاگونیستی مخلوط دارند. نالبوفین یک آگونیست قدرتمند گیرنده $\kappa$ و آگونیست نسبی گیرنده $\mu$ است که به صورت تزریقی تجویز می‌شود. در دوزهای بالا به نظر می‌رسد سبب بروز سرکوب تنفسی می‌شود. متأسفانه هنگامی که سرکوب تنفسی رخ می‌دهد می‌تواند به‌طور نسبی به نالوکسان و اثرات آن در سرکوب تنفسی ناشی از اوپیوئیدهای این چنینی مقاومت نشان دهد زیرا این دارو تمایل بسیار بیشتری نسبت به نالوکسان برای اتصال با گیرنده دارد.

## مرفینان‌ها[2]

**بوتورفانول**[3]، دارای اثرات ضددرد مشابه نالبوفین و بوپرنورفین می‌باشد ولی به نظر می‌رسد، در دوزهای ضددرد معادل، دارای اثرات آرام‌بخشی بیشتری باشد. بوتروفانول به طور غالب، آگونیست گیرنده $\kappa$ (کاپا) می‌باشد هر چند احتمالاً تا حدی دارای اثرات آگونیستی نسبی یا آنتاگونیستی بر گیرنده $\mu$ (مو) می‌باشد.

## بنزومورفان‌ها[4]

**پنتازوسین**[5]، یک آگونیست $\kappa$ (کاپا) با اثرات ضعیف آنتاگونیستی بر گیرنده $\mu$ (مو) یا خواص آگونیستی نسبی می‌باشد. این دارو، قدیمی‌ترین دارو با اثرات مخلوط می‌باشد. از دو روش خوراکی و تزریقی قابل مصرف می‌باشد هر چند به علت وجود پاره‌ای از حساسیت‌ها، تجویز زیرجلدی آن توصیه نمی‌شود.

## داروهای متفرقه

**ترامادول**[6]، یک داروی ضددرد با اثرات مرکزی است که مکانیسم اثر آن به طور غالب، جلوگیری از بازجذب سروتونین می‌باشد. همچنین به نظر می‌رسد، ترامادول باعث مهار عملکرد ترانسمیتری نوراپی‌نفرین نیز شود. از آنجایی که نالوکسان تا حدودی دارای اثرات آنتاگونیستی علیه این دارو می‌باشد، به نظر می‌رسد، آگونیست ضعیف گیرنده $\mu$ (مو) نیز باشد. دوز توصیه شده آن ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم و چهار بار روزانه از طریق خوراکی می‌باشد. از عوارض احتمالی این دارو بروز تشنج می‌باشد. به همین دلیل مصرف این دارو در افرادی که سابقه قبلی از حمله تشنج دارند و یا داروهایی مصرف می‌کنند که آستانه تشنج را کاهش می‌دهند، ممنوع می‌باشد. خطر جدی دیگر افزایش احتمال بروز سندرم سروتونین می‌باشد که در صورتی که داروی ضدافسردگی مهار کننده‌های بازجذب انتخابی سروتونین به صورت همزمان مصرف شود. خطر بروز این سندرم تشدید می‌شود (فصل ۱۶ را ببینید). از سایر عوارض این دارو می‌توان به تهوع و گیجی اشاره نمود که این عوارض به طور مشخصی پس از گذشت چندین دوز از درمان بهبود می‌یابند. نکته جالب آن است که تا به احتمال هیچگونه عوارض تنفسی یا قلبی ـ عروقی به این دارو نسبت داده نشده است. اساس این واقعیت که اثرات ضددرد ترامادول به میزان زیادی مستقل از عملکرد گیرنده مو ($\mu$) می‌باشد، باعث شده تا به عنوان درمان کمکی همراه با آگونیست‌های خالص اوپیوئیدی جهت درمان دردهای نوروپاتیک مزمن به کار گرفته شود.

**تاپنتادول**[7]، یکی از داروهای ضد درد جدید، با تمایل ضعیف بر گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ و اثرات قابل توجه مهارکننده بازبرداشت نوراپی‌نفرین می‌باشد. در مدل‌های حیوانی، اثرات ضد درد آن با تجویز نالوکسان تنها مختصری کاهش یافت حال آنکه با تجویز یک آنتاگونیست $\alpha_2$ به شدت کاهش پیدا نمود. علاوه بر این اتصال آن به ناقل نوراپی‌نفرین (NET، فصل ۶ را ببینید) بسیار قدرتمندتر از ترامادول می‌باشد ولی اتصال آن به ناقل سروتونینی (SERT) از ترامادول ضعیف‌تر می‌باشد. تاپنتادول، در سال ۲۰۰۸ مورد تأیید قرار گرفت و نشان داده شده که همانند اکسی‌کدون در درمان دردهای ملایم تا شدید مؤثر بود اما اثرات گوارشی نظیر تهوع آن کمتر می‌باشد. تاپنتادول خطر بروز تشنج در بیماران مبتلا به اختلالات صرعی و سندرم سروتونین را کاهش می‌دهد. اینکه تاپنتادول در مصارف بالینی چگونه با ترامادول یا سایر ضددردها مقایسه می‌شود، هنوز

1- soboxon
2- Morphinans
3- Butorphanol
4- Benzomorphans
5- Pentazocin
6- Tramadol
7- Tapentadol

مشخص نیست و مکانیسم اثر آن بر مبنای اثرگذاری بر گیرنده‌های فارماکولوژیکی معمول نمی‌باشد.

## داروهای ضد سرفه[1]

داروهای ضددرد اوپیوئیدی، یکی از مؤثرترین داروها در سرکوب سرفه می‌باشند. این اثر معمولاً با دوزهای کمتر از حد لازم جهت ایجاد بی‌دردی حاصل می‌شود. به نظر می‌رسد گیرنده‌هایی که در ایجاد اثرات ضدسرفه مخدرها دخالت دارند، با گیرنده‌هایی که دیگر اعمال اوپیوئیدها را کنترل می‌کنند، متفاوت باشند. به عنوان مثال اثرات ضد سرفه توسط سایر ایزومرهای اوپیوئیدی که فاقد اثرات ضددرد و اعتیادآور هستند، نیز ایجاد می‌شود (ادامه بحث را ببینید).

مکانیسم فیزیولوژیک سرفه، کمی پیچیده می‌باشد و راجع به مکانیسم اختصاصی اثرات ضد سرفه داروهای اوپیوئیدی، اطلاعات کمی وجود دارد. به نظر می‌رسد هر دو گونه اثرات مرکزی محیطی در این قضیه دخیل باشند.

از مشتقات اوپیوئیدی که به طور شایع به عنوان ضد سرفه به کار می‌رود می‌توان به دکسترومتورفان، کدئین، لووپروپوکسی‌فن[2] و نوسکاپین[3] (لووپروپوکسی‌فن و نوسکاپین در ایالات متحده در دسترس می‌باشند) اشاره نمود. مصرف این داروها در بیمارانی که داروهای مهارکننده MAO را مصرف می‌نمایند، باید با احتیاط صورت پذیرد (جدول ۵-۳۱ را ببینید). اغلب ترکیبات داروهای ضدسرفه همچنین حاوی مقادیری از اکسپکتورانت[4] جهت رقیق نمودن ترشحات تنفسی می‌باشند. بسیار مهم است که با توجه به مقادیر بالای گزارشات مرگ و میر در کودکان کوچکی که از فرمولاسیون‌های بدون نسخه دکسترومتورفان جهت درمان سرفه ناشی از سرماخوردگی استفاده کرده‌اند، در حال حاضر تجویز این دارو در اطفال کوچکتر از ۶ ماه، از سوی FDA منع شده است. علاوه بر این به علت تنوعات موجود در متابولیسم کدئین، مصرف آن با هر هدفی در کودکان تحت بازنگری می‌باشد.

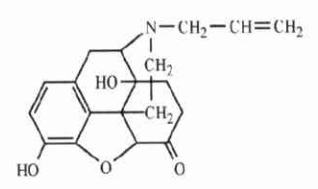
دکسترومتورفان[5] یک ایزومر فضایی راست‌گرد از مشتق متیله لوورفانول می‌باشد. این ماده در اصل فاقد اثرات ضددرد و اعتیادآوری است و کمتر باعث ایجاد یبوست می‌شود. دوز معمول ضد سرفه این دارو ۱۵ تا ۳۰ میلی‌گرم و به صورت سه یا چهار بار در روز می‌باشد. در بسیاری از کشورها جزء داروهای بدون نسخه به شمار می‌رود. همچنین یافته‌ها مؤید آن است که دکسترومتورفان باعث افزایش اثرات ضددرد مورفین و احتمالاً سایر داروهای آگونیست گیرنده مو ($\mu$) می‌شود. هر چند، سوءمصرف اقسام خالص آن (پودر شده)، با گزارشاتی مبنی بر عوارض وخیم و حتی مرگ همراه بوده است.

همان طور که اشاره شد، کدئین نیز دارای اثرات ضدسرفه در دوزهای کمتر از میزان ضروری جهت کنترل درد می‌باشد. بنابراین اغلب تجویز ۱۵ میلی‌گرم از آن جهت کنترل سرفه کافی می‌باشد.

لووپروپوکسی‌فن ایزومر فضایی یک آگونیست خفیف اوپیوئیدی با نام دکستروپروپوکسی‌فن[6] می‌باشد. این دارو فاقد اثرات اوپیوئیدی می‌باشد ولی آرام‌بخشی به عنوان عارضه آن ذکر شده است. دوز معمول ضدسرفه آن، ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم هر ۴ ساعت می‌باشد.

## آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی

از جمله آنتاگونیست‌های خالص اوپیوئیدی، می‌توان به نالوکسان، نالتروکسان و نالمفن[7] اشاره نمود که از مشتقات مرفینی هستند و موقعیت ($N_{17}$) آنها با گروهی سنگین‌تر، جانشین شده است. این داروها دارای تمایل بالایی نسبت به مکان‌های اتصالی گیرنده مو ($\mu$) می‌باشند. میزان تمایل آنها نسبت به سایر گیرنده‌ها کمتر است ولی قادر به خنثی نمودن اثرات آگونیستی سایر مکان‌های اتصالی $\kappa$ و $\delta$ نیز می‌باشند.



**Naloxone**

### فارماکوکینتیک

نالوکسان، اغلب از طریق تزریقی تجویز می‌شود و طول اثر آن از این روش کوتاه می‌باشد (۱ تا ۲ ساعت). متابولیسم آن شبیه آگونیست‌های اوپیوئیدی فاقد گروه هیدروکسیل بوده و عمدتاً از طریق گلوکورونید کنژوگاسیون انجام می‌شود. نالتروکسان به خوبی پس از تجویز خوراکی جذب می‌شود ولی به سرعت تحت

1- Antitussives
2- Levopropoxyphene
3- Noscapine
4- Expectorants
5- Dextromethorphan
6- Dextropropoxyphene
7- Nalmefene

متابولیسم گذر اول قرار می‌گیرد. نیمه عمر آن حدوداً ۱۰ ساعت می‌باشد و یک دوز خوراکی ۱۰۰ میلی‌گرمی آن، اثرات هروئین تزریقی را تا ۴۸ ساعت مهار می‌کند. نالمفن، جدیدترین داروی این دسته می‌باشد. این دارو مشتقی از نالتروکسان می‌باشد که تنها به روش تزریقی نیز موجود می‌باشد. نالمفن نیز همچون نالوکسان در موارد مصرف بیش از حد اوپیوئیدها تجویز می‌شود ولی نیمه عمر آن طولانی‌تر (حدود ۱۰-۸ ساعت) می‌باشد.

## فارماکودینامیک

این داروها در مقابل آگونیست‌ها، اثرات آنتاگونیستی قابل ملاحظه‌ای از خود نشان می‌دهند ولی در غیاب یک داروی آگونیست، با مصرف همان مقدار دارو، تقریباً هیچ اثری حاصل نمی‌شود.

تجویز این داروها در فردی که قبلاً مورفین مصرف کرده باشد، آثار اوپیوئیدی را در عرض ۱ تا ۳ دقیقه به طور کامل برگشت می‌دهد. تجویز این آنتاگونیست‌ها در افرادی که به طور حاد به وسیله مسمومیت با مخدرها دچار تضعیف مراکز عصبی هستند، به نحو مؤثری تنفس، سطح خودآگاهی، اندازه مردمک، فعالیت روده‌ها و ... را به حالت طبیعی باز می‌گرداند. تجویز نالوکسان یا نالتروکسان در افرادی که نسبت به مصرف مواد اوپیوئیدی معتاد هستند، باعث ایجاد سندرم محرومیت ناگهانی می‌گردد.

نسبت به آثار آنتاگونیستی این داروها حالت تحمل ایجاد نمی‌شود و تجویز طولانی آنها نیز موجب بروز سندرم محرومیت از دارو نمی‌شود.

## کاربردهای بالینی

نالوکسان یک آنتاگونیست خالص می‌باشد و مصرف آن بر مصرف داروهای آگونیست ـ آنتاگونیست‌های ضعیف که قبلاً علیه مسمومیت‌های اوپیوئیدی به کار می‌رفتند، ارجح می‌باشد.

مهم‌ترین کاربرد نالوکسان در درمان مسمومیت‌های حاد با دوزهای بالای اوپیوئیدها می‌باشد (فصل ۵۸ را ببینید). نکته مهم آن است که دقت داشته باشیم نیمه عمر عملکرد نالوکسان نسبتاً کوتاه است و ممکن است بیماری که به شدت دچار دپرسیون ناشی از مسمومیت بوده است با تجویز یک دوز نالوکسان بهبود یابد و ظاهری طبیعی نشان دهد ولی دپرسیون وی باز می‌گردد و بیمار طی ۱ تا ۲ ساعت وارد کما می‌شود.

دوز شروع نالوکسان معمولاً ۰/۴-۰/۱ میلی‌گرم به صورت داخل وریدی جهت دپرسیون‌های مغزی و تنفسی تهدیدکننده حیات می‌باشد. دوز نگهدارنده دارو نیز، به میزان ۰/۸-۰/۴ میلی‌گرم و داخل وریدی می‌باشد که در مواقع لزوم تکرار می‌گردد. دوز آغاز نالوکسان در نوزادان، ۱۰-۵ mcg/kg می‌باشد که در صورت عدم مشاهده پاسخ می‌توان اقدام به تجویز دوز دوم نمود به نحوی که مجموع هر دو دوزدارو از ۲۵mcg/kg فراتر نرود.

تجویز دوزهای کم نالوکسان (۰/۰۴mg) جهت درمان عواض جانبی شایع ناشی از تجویز داخل وریدی یا اپی‌دورال اوپیوئیدها، در حال گسترش می‌باشد. اغلب تیتراسیون دقیق دوزاژ نالوکسان مانع بروز عوارضی چون خارش، تهوع و استفراغ می‌شود بدون آن که کاهشی در اثرات ضد درد فراهم آید. بدین منظور، نالوکسان خوراکی و اخیراً آنالوگ‌های بهبود یافته نالوکسان و نالتروکسان توسط FDA تأیید شده‌اند. اینها، شامل **متیل‌نالتروکسان بروماید** (Relistor) که جهت درمان یبوست در بیماران مبتلا به مراحل پیشرفته بیماری و **آلویموپان**[1] **(Entereg)** که جهت درمان ایلئوس‌های پس از عمل جراحی برداشت روده، تجویز می‌شوند، می‌باشند. متیل نالتروکسان بروماید یک آمین نوع چهارم بوده که لذا از عبور این دارو از سد خونی مغزی را ممانعت می‌کند. آلمیووپان تمایل بسیار زیادی به گیرنده $\mu$ اوپیوئیدی دارد و لذا اثرات مرکزی آگونیست‌های $\mu$ را دچار نقص و اختلال نمی‌کند. به نظر می‌رسد مکانیسم این گونه اثرات درمانی اختصاصی، مهار گیرنده‌های $\mu$ محیطی (مو) موجود در روده با حداقل نفوذ CNS باشد.

نالتروکسان به علت دارابودن مدت اثر طولانی، به عنوان درمان نگهدارنده در رژیم‌های درمانی معتادان معرفی شده است. تجویز یک دوز منفرد دارو به صورت یک روز در میان، کلیه آثار یک دوز هروئین در بدن را مهار می‌نماید. از این مطلب می‌توان اینگونه برداشت نمود که این روش درمان مورد قبول عموم معتادان نیست و تنها افرادی قادر به پیروی از آن می‌باشند که واقعاً مصمم به ترک اعتیاد باشند. یک کاربرد مشابه دیگر برای این دارو ترکیب با مورفین سولفات در فرآورده‌های با رهایش کنترل شده می‌باشد (امبدا)[2] که در آن ۲۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم از مورفین بسیار آهسته و به مدت ۸ تا ۱۲ ساعت و یا بیشتر و جهت کنترل طولانی مدت دردهای پس از جراحی مصرف می‌شود. نالتروکسان به میزان ۰/۴ تا ۴ میلی‌گرم در قسمت میانی فرمولاسیون قرص قرار داده شده و به منظور جلوگیری از سوءمصرف مورفین استفاده می‌شود (با خرد کردن و خارج کردن مورفین از کپسول).

1- Alivimopan    2- Embeda

شواهدی در دست است که نشان می‌دهد، نالتروکسان ولع مصرف (جستجوگری[1]) الکل در افراد الکلی مزمن را از طریق افزایش حد پایه آزادسازی $\beta$- اندورفین کاهش می‌دهد. به کارگیری آن از سوی FDA جهت چنین هدفی تأیید شده است (فصل ۲۳ را ببینید). نالتروکسان همچنین ترک مصرف نیکوتین (در افراد سیگاری) و کاهش وزن در واقع ترکیب نالتروکسان با بوپرنورفین (فصل ۱۶) می‌تواند یک راهبرد مؤثر و سینرژستیک را در کاهش وزن پیشنهاد کند. در صورتی که آزمون‌های فعلی بی‌خطر بودن آن بر سیستم قلبی عروقی را در مصرف طولانی مدت به اثبات برسانند این دارو و سایر ترکیبات کاهنده وزن که با نالتروکسان ترکیب شدند می‌توانند مجوز FDA را دریافت کنند.

1- Craving

## پاسخ مطالعه مورد

در این مورد درمان درد شدید بایستی با تجویز ضددردهای قدرتمند اوپیوئیدی نظیر مورفین، هیدرومورفون، فنتانیل کنترل شود. به نظر می‌رسد که در این بیمار پیش از افزایش مقادیر ضددردهای اوپیوئیدی ارزیابی شدت درد وی و بروز اثرات جانبی بالقوه داروهای اپیوئیدی ضروری باشد. با توجه به وجود بیماری ریوی در شرح حال تاریخچه بیمار، وی در معرض خطر افزایش سرکوب تنفسی نیز قرار داد. ارزیابی مکرر سطح هوشیاری، میزان سرکوب تنفس، درصد اشباع اکسیژن و سایر پارامترهای حیاتی می‌تواند در دستیابی به هدف مذکور (کنترل درد) و کاهش خطر سرکوب تنفسی مؤثر باشد. از مصرف همزمان داروهای آرامبخش نظیر بنزودیازپین‌ها با این داروها بایستی اجتناب کرد. تنها در شرایطی می‌توان این داروهای آرامبخش را به صورت همزمان مصرف نمود که جوانب احتیاط رعایت شود.

## PREPARATIONS AVAILABLE*

| Generic name | available as |
|---|---|
| **ANALGESIC OPIOIDS** | |
| Alfentanil | Generic, Alfenta |
| Buprenorphine | Buprenex, others, Butrans (transdermal) |
| Butorphanol | Generic, Stadol, Stadol NS (nasal) |
| Codeine (sulfate or phosphate) | Generic |
| Fentanyl | Generic, Duragesic (transdermal). Fentanyl Buccal, Fentanyl Actiq (lozenge) |
| Hydromorphone | Generic, Dilaudid, others |
| Levomethadyl acetate** | Orlaam |
| Morphine sulfate | |
| Oral, rectal, parenteral | Generic |
| Oral sustained-release capsules | Avinza, Kadian |
| Oral extended-release capsules (morphine sulfate/ naltrexone HCl) | Embeda |
| Nalbuphine | Generic, Nubain |
| Oxycodone | Generic, OxyCONTIN (sustained release) |
| Oxymorphone | Generic, Numorphan, others |
| Pentazocine | Talwin |
| Remifentanil | Generic, Ultiva |
| Sufentanil | Generic, Sufenta |
| **OTHER ANALGESICS** | |
| Tapentadol | Nucynta |
| Tramadol | Generic, Ultram, others |
| Ziconotide | Prialt |
| **ANALGESIC COMBINATIONS‡** | |
| Codeine/acetaminophen | Generic, Tylenol with Codeine, others |
| Codeine/aspirin | Generic, Empirin Compound, others |
| Hydrocodone/acetaminophen | Generic, Norco, Vicodin, Lortab, others |
| Hydrocodone/ibuprofen | Vicoprofen |
| Oxycodone/acetaminophen | Generic, Percocet, Tylox, others |
| Oxycodone/aspirin | Generic, Percodan |
| **OPIOID ANTAGONISTS** | |
| Alvimopan | Entereg |
| Methylnaltrexone | Relistor |
| Nalmefene | Revex |
| Naloxone | Generic, Narcan |
| Naltrexone | Generic, ReVia, Depade, Vivitrol |
| **ANTITUSSIVES** | |
| Codeine | Generic |
| Dextromethorphan | Generic, Benylin DM, Delsym, others |

*Antidiarrheal opioid preparations are listed in Chapter 62.

**Orphan drug approved only for the treatment of narcotic addiction.

‡Dozens of combination products are available; only a few of the most commonly prescribed are listed here. Codeine combination products available in several strengths are usually denoted No. 2 (15 mg codeine), No. 3 (30 mg codeine), and No. 4 (60 mg codeine). Prescribers should be aware of the possible danger of renal and hepatic injury with acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs contained in these analgesic combinations.

خلاصه: اوپیوئیدها، جانشینان اوپیوئیدی، و آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت |
|---|---|---|---|---|
| **آگونیست‌های قدرتمند اوپیوئیدی** | | | | |
| • مرفین<br>• متادون<br>• فنتانیل | آگونیست‌های قدرتمند گیرنده $\mu$ تمایل گوناگون به گیرنده‌های $\delta$ و $\kappa$ | ضد درد، تسکین اضطراب، آرامش‌بخشی، آهسته‌کردن حرکات گوارشی | درد شدید، درمان کمکی در بیهوشی (فنتانیل و مرفین)، ادم پولمونری (تنها مرفین). درمان نگهدارنده در برنامه‌های بازتوانی (تنها متادون) | اثر گذر اول. طول اثر: ۱ـ۴ ساعت، بجز متادون که ۴ـ۶ ساعت است. سمیت: سرکوب تنفسی، یبوست شدید، پتانسیل اعتیادآوری، تشنج |
| • هیدرومورفون، اکسی‌مورفون: همچون مورفین مؤثر هستند ولی قدرت بیشتری دارند.<br>• مپریدین: آگونیست قدرتمند با اثرات آنتی‌کولینرژیک<br>• اکسی‌کدون: ضددردی وابسته به دوز<br>• سوفنتانیل، الفنتانیل، رمی‌فنتانیل: همچون فنتانیل ولی طول اثر کوتاهتری دارند. | | | | |
| **آگونیست‌های نسبی** | | | | |
| • کدئین<br>• هیدروکدون | کارایی کمتری از مرفین دارد. می‌تواند آنتاگونیست آگونیست‌های قدرتمند باشد | همچون آگونیست‌های قدرتمند ولی اثرات ضعیف‌تری دارند | دردهای ضعیف تا متوسط، سرفه (کدئین) | همچون آگونیست‌های قدرتمند، سمیت به متابولیسم‌های متنوع ناشی از ژنتیک، بستگی دارد |
| **آگونیست ـ آنتاگونیست‌های اپیوئیدی مخلوط** | | | | |
| • بوپرنورفین | آگونیست نسبی $\mu$ آنتاگونیست $\kappa$ | همچون آگونیست‌های قدرتمند می‌باشند ولی شدت آنها را آنتاگونیزه می‌کند. همچنین ولع مصرف جهت الکل را کاهش می‌دهد. | دردهای متوسط. درمان نگهدارنده جهت بعضی برنامه‌های بازتوانی | طول اثر: طولانی: ۴ـ۸ ساعت. احتمالاً سندرم ترک را تشدید می‌نمایند. |
| • نالبوفین | آگونیست $\kappa$ آنتاگونیست $\mu$ | مشابه بوپرنورفین | دردهای متوسط | همچون بوپرنورفین |
| **ضد سرفه‌ها** | | | | |
| • دکسترومتورفان | چندان شناخته شده نمی‌باشد ولی آگونیست قدرتمند و نسبی گیرنده $\mu$ می‌باشد. | کاهش رفلکس سرفه | سرفه‌های حاد و آزاردهنده | طول اثر: ۶۰–۳۰ دقیقه، سمیت: در صورت تجویز مستقیم سمیت کمی دارد. |
| • کدئین، لووپروپوکسی‌فن: مشابه دکسترومتورفان | | | | |

خلاصه: اوپیوئیدها، جانشینان اوپیوئیدی، و آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی (ادامه)

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت |
|---|---|---|---|---|
| **آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی** | | | | |
| • نالوکسان | آنتاگونیست گیرنده‌های $\mu$، $\delta$ و $\kappa$ | به سرعت تمامی اثرات اوپیوئیدی را آنتاگونیزه می‌کند. | مسمومیت با اوپیوئیدها | طول اثر: ۲-۱ ساعت (احتمالاً در موارد مسمومیت نیاز به تکرار دوز دارو وجود دارد). سمیت: تشدید علایم سندرم ترک در مصرف‌کنندگان وابسته |
| • نالتروکسان، نالمفن: همچون نالوکسان ولی طول اثر آن بیشتر است (۱۰+h)؛ نالتروکسان در برنامه‌های نگهدارنده مفید است و می‌تواند اثرات هروئین را برای بیش از ۴۸ ساعت، مهار کند. | | | | |
| • الوی‌موپان، متیل‌نالتروکسان برومید: آنتاگونیست قدرتمند گیرنده $\mu$ می‌باشد که به مقدار بسیار کم وارد CNS می‌شود. در درمان یبوست‌های شدید ناشی از اوپیوئیدها تجویز می‌شود، بدون آنکه باعث بروز علایم سندرم ترک شود. | | | | |
| **سایر ضد دردهایی که دردهای متوسط به کار گرفته می‌شود** | | | | |
| • تاپنتادول | آگونیست متوسط $\mu$ مهار کننده قوی NET | ضددرد | دردهای متوسط | طول اثر: ۶-۴ ساعت<br>سمیت: سردرد، تهوع و استفراغ، احتمال وابستگی به این دارو وجود دارد. |
| • ترامادول | اثرات مخلوط، آگونیست ضعیف گیرنده $\mu$ مهارکننده متوسط SERT، مهارکننده ضعیف NET | ضد درد | درد متوسط، درمان کمکی همراه اوپیوئیدها در سندرم‌های درد مزمن | طول اثر: ۶-۴ ساعت. سمیت: صرع و تشنج، خطر وقوع سندرم سروتونین. |

NET: ناقل بازبرداشت نوراپی‌نفرین؛ SERT: ناقل بازبرداشت سروتونین.



فصل ۳۲

# داروهای مورد سوء مصرف

## مطالعه مورد

آقای وی (V)، ۴۷ ساله، به تازگی به سمت مدیریت یک شرکت ترابری درآمده است. دفترهای حسابرسی روزانه شرکت نشان می‌دهد که پول زیادی خرج شده است که در نتیجه تحقیقات نشان داده شده که آقای V بیش از ۲۰ هزار دلار در ماه هزینه مصرف کوکائین می‌ند که نشان می‌دهد وی ۲ تا ۳ گرم در روز از این ماده مصرف می‌کند. وی همچنین چندین نوع نوشیدنی الکلی در روز مصرف می‌کند که شامل ۵ تا ۸ شات از وودکا در روز است. وی شب‌های آخر هفته را در کلوب می‌گذراند و ۲ تا ۳ قرص اکستازی مصرف می‌کند. وی مصرف این مواد را از سن ۱۸ سالگی آغاز می‌کند. در طی مهمانی، اغلب از کانابینوئیدها (حشیش) مصرف می‌کند (۵ تا ۶ joint در هر آخر هفته) و همچنین کوکائین نیز مصرف می‌کند. مصرف این داروهای مورد مصرف تفریحی از زمانی که وی ازدواج کرد (در سن ۲۷ سالگی) قطع شد که باعث شد وی بتواند شغل جدید خود را کسب کند. آیا آقای V وابسته یا معتاد یا هر دو است؟ علت مصرف همزمان چند دارو در یک زمان چیست؟

بعضی از داروها مورد سوءمصرف واقع می‌شوند (در مواردی که از لحاظ پزشکی مورد تأیید نمی‌باشد، مصرف می‌شوند) چرا که باعث ایجاد حس سرخوشی و تغییرات ادراکی در افراد مختلف می‌شوند. مواجهه مکرر باعث بروز تغییراتی تطابقی در مغز می‌شود که به موجب آن مصرف دارو به حالتی اجبارگونه در می‌آید که به چنین وضعیتی، اعتیاد[1] اطلاق می‌شود.

## ■ اساس نوروبیولوژی سوءمصرف مواد

### وابستگی در مقابل اعتیاد

تحقیقات نوروبیولوژیک اخیر با مد نظر قراردادن جنبه‌های نظری و عملی باعث جدایی وابستگی[2] و اعتیاد از یکدیگر شده است. به جای واژه قدیمی‌تر "وابستگی فیزیکی"، از لفظ **وابستگی** استفاده شده و "وابستگی روانی" به عنوان **اعتیاد** خوانده می‌شود.

هر داروی اعتیادآوری باعث بروز طیف خاصی از علائم و اثرات حاد می‌شود ولی نکته مشترک آن است که همگی باعث ایجاد حس سرخوشی و پاداش[3] می‌گردند. مواجهه مکرر به تدریج باعث ایجاد تغییراتی همچون تحمل (نیاز به افزایش دوز جهت حفظ اثرات) می‌گردد. در صورت عدم مصرف داروی مورد سوءمصرف علائم ناشی از قطع مصرف ظهور می‌یابد. مجموعه این علائم، سندرم محرومیت از دارو خوانده می‌شود که نشان‌دهنده وجود **وابستگی** دارویی است. وابستگی دارویی، منحصراً خاص داروهای مورد سؤمصرف نمی‌باشد، بلکه با مصرف بسیاری از داروهای غیر روانی همچون تنگ‌کننده‌های عروقی سمپاتومیمتیک، متسع‌کننده‌های برونشی و نیترات‌های ارگانیک متسع‌کننده نیز روی می‌دهد. ولی از سوی دیگر، **اعتیاد** به گونه‌ای اجبار در مصرف دارو در عین آگاهی از عوارض منفی آن می‌باشد که این ولع مصرف و جستجوگری در لحظاتی با دریافت برخی نکات کلیدی زمینه‌ای تحریک می‌شود (کادر مدل‌های حیوانی تحقیقات اعتیاد را ببینید). در حالی که مواجهه

1- Addiction  2- Dependence
3- Reward

مزمن با این داروها، باعث ایجاد وابستگی در اغلب افراد می‌شود ولی تنها درصد کمی از افراد معتاد شده، به مصرف عادت نموده و فاقد توانایی جهت کنترل چنین وضعیتی می‌باشند. تنها درصد کمی از بیماران همچنان پس قطع مصرف داروهای اوپیوئید ضددرد، خواستار دریافت دارو می‌باشند و تنها یک نفر از هر ۶ نفری که در ۱۰ سال نخست مصرف کوکائین قرار دارند، معتاد می‌شود. خلاف این امر نیز صادق است به طوری که عود مجدد اعتیاد پس از ترک مواد نیز بسیار شایع می‌باشد و این در حالی رخ می‌دهد که در واقع وابستگی از بین رفته است.

## داروهای اعتیادآور باعث افزایش سطوح دوپامین می‌شوند: انگیزش[1]

جهت درک تغییرات بلند مدت ناشی از سوءمصرف مواد، باید اهداف اولیه مولکولی و سلولی آنها مورد شناسایی قرار بگیرد. مجموعه‌ای از رویکردهای حیوانی و انسانی انجام شده، از جمله تصویربرداری‌های عملکردی، سیستم دوپامینی مزولیمبیک را به عنوان هدف اولیه داروهای اعتیادآور، مشخص کرده‌اند. منشأ این سیستم **ناحیه تگمنتال قدامی**[2]، ناحیه‌ای کوچک در رأس ساقه مغز می‌باشد که انشعاباتی به **هسته اکومبنس** (Nucleus accumbens)، آمیگدال[3]، هیپوکامپ[4] و قشر پره‌فرونتال می‌دهد (شکل ۱-۳۲). بیشترین نورون‌هایی که از ناحیه VTA انشعاب می‌گیرند، نورون‌های تولیدکننده دوپامین، می‌باشند. هرگاه نورون‌های دوپامینی ناحیه VTA شروع به فعالیت می‌کنند مقادیر زیادی از دوپامین در ناحیه هسته اکومبنس و کورتکس پره‌فرونتال رها می‌شود. براساس مطالعات حیوانی اولیه، تحریک الکتریکی VTA منجر به پاسخ‌هایی آشکار (همچنین فشار اهرم) شده است که این امر مؤید نقش سیستم دوپامینی مزولیمبیک در فرآیند پاداش می‌باشد. تزریق مستقیم دارو در VTA نیز باعث واداشتگی قدرتمندی می‌شود. تجویز سیستمیک این داروها نیز با رهاسازی دوپامین همراه بوده است. حتی فعال کردن نورون‌های دوپامین جهت ایجاد تغییرات تیپیکال مشاهده شده با داروهای اعتیادآور کافی است. مداخلات بسیار انتخابی، روش‌های اوپتوژنتیک (Optogenetic) را به کار می‌گیرند. نور آبی جهت فعال کردن کانال‌های رودوپسین (کانال‌های کاتیونی وابسته به نور که به صورت مصنوعی در نورون‌های دوپامین بیان می‌شوند)، در موش‌هایی که حرکت آزادانه دارند از طریق یک منبع نور تابانده می‌شود. درنتیجه، موش‌ها ممکن است به رنگ آبی تمایل پیدا کنند. رنگ آبی و رنگ‌های جفت نورون‌های دوپامینی را در VIA تقویت می‌کند که سبب شرطی شدن طولانی مدت حیوان می‌شود. به‌طور معکوس، به کارگیری عوامل مهارکننده اوپتوژنتیک یا فعال کردن نورون‌های مهاری بالادست سبب اثرات معکوس می‌شود.

به عنوان یک قانون کلی، تمامی داروهای اعتیادآور، سیستم دوپامینی مزولیمبیک را تحریک می‌نمایند. اهمیت افزایش میزان دوپامین همچنان مورد بحث می‌باشد. یک فرضیه آن است که دوپامین سیستم مزولیمبیک باعث افتراق پاداش موجود و پاداش مورد انتظار می‌شود و به همین شیوه باعث برقراری یک سیگنال قدرتمند یادگیری می‌شود (کادر فرضیه دوپامینی اعتیاد را ببینید).

از آنجایی که هر داروی اعتیادآوری، دارای مکان هدف خاصی است که با مکانیسم سلولی مجزایی باعث تحریک سیستم مزولیمبیک می‌شود، سه گروه قابل تمایز از این‌ها وجود دارند. گروه نخست در سطح گیرنده‌های متصل به پروتئین $G_{io}$ عمل می‌نمایند. گروه دوم بر **گیرنده‌های یونی یا کانال‌های یونی** برهمکنش می‌نمایند و گروه سوم **ناقلین دوپامین** را هدف قرار می‌دهند (جدول ۱-۳۲ و شکل ۲-۳۲). گیرنده‌های متصل به پروتئین G (GPCRs) از خانواده $G_{io}$، طی هیپرپلاریزاسیون پس سیناپسی و تنظیمات پیش سیناپسی، رهاسازی ناقلین را کنترل می‌نمایند. در VTA این داروها به طور ترجیحی بر نورون‌های گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) که یک مهارکننده اینترنورونی موضعی می‌باشند، عمل می‌کنند. داروهای اعتیادآوری که به گیرندهای یونوتروپیک و کانال‌های یونی متصل می‌شوند، دارای اثراتی بر نورون‌های دوپامینی می‌باشند و باعث افزایش رهاسازی دوپامین می‌گردند. در نهایت داروهای اعتیادآوری که بر ناقلین مونوآمین عمل می‌کنند با بلوک بازجذب و یا تحریک رهاسازی دوپامین‌های غیروزیکوله، باعث افزایش تجمع دوپامین خارج سلولی در ساختارهای هدف می‌شوند. از آنجایی که نورون‌های موجود در VTA، ناقلین سوماتودندرتیک را نیز بیان می‌دارند (که به طور طبیعی دوپامین رها شده توسط دندریت‌ها را پاکسازی می‌کنند) کلاس III داروها، میزان دوپامین در VTA را نیز افزایش می‌دهند. هر چند داروهای موجود در این گروه ناقلین سایر مونوآمین‌ها را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند (نوراپی‌نفرین، سروتونین) ولی همچنان نقش آنها بر انتقال دوپامین، اهمیت مرکزی را در روند اعتیاد دارا می‌باشد. این یافته برپایه مشاهداتی بوده است که در آن تجویز داروهای ضد

1- Reinforcement
2- Ventral tegmental area (VTA)
3- Amygdala
4- Hippocampus

## مدل‌های حیوانی در تحقیقات اعتیاد

بسیاری از پیشرفت‌های اخیر در زمینه تحقیقات اعتیاد، مرهون به کارگیری مدل‌های حیوانی در این زمینه بوده است. از آن جایی که این داروها، صرفاً پاداش‌جویانه نیستند، بلکه حیوان را به انجام کاری وا می‌دارند (inforcing)، همراه نمودن یک رفتار همراه با تجویز دارو باعث می‌شود، حیوان در خلال آن یک رفتار را یاد بگیرد (همچون فشاردادن اهرم). در چنین رویکرد خودتجویزی[1]، میزان دفعاتی که حیوان جهت دریافت یک دوز از ماده مورد نظر به اهرم ضربه می‌زند، نشان‌دهنده میزان قدرت این واداشتگی می‌باشد. مشاهده علائم سندرم ترک (به طور مثال جهش‌ها و پرش‌ها یا لرزش‌ها پس از قطع ناگهانی تجویز طولانی مدت مورفین) در کمی‌سازی میزان وابستگی مفید می‌باشد. تهیه آزمون‌های رفتاری جهت ارزیابی اعتیاد در جوندگان، دشوار می‌باشد و تاکنون هیچ آزمونی تمامی ابعاد پیچیده این بیماری را در بر گرفته است. با این وجود برخی مدل‌ها با در نظر گرفتن هسته اصلی اعتیاد، به عنوان مثال اقدام به تحت نظر گرفتن ترجیح مکانی شرطی‌شده[2] و ترجیح مکانی حساس‌شده[3] نموده‌اند. در آزمون اول، میزان ترجیح حیوان به مکانی که در آن با دارو مواجهه بوده است با سنجش زمانی که کمپارتمان مربوطه بوده است با میزان زمانی که حیوان در کمپارتمانی که سالین دریافت کرده، مقایسه می‌شود (روش ترجیح مکانی شرطی شده) و آزمون دوم، افزایش فعالیت لوکوموتور در مواجهه متناوب با یک دارو را تحت نظر قرار می‌دهد. نقطه اشتراک هر دو آزمون آن است که هر دو نسبت به اثرات شرطی شده با یک کلید (نشانه) (cue-conditioned) داروهای اعتیادآور، حساس می‌باشند. مواجهه بعدی با محیط بدون دریافت دارو و یا بروز مداوم محرک‌ها منجر به خاموش شدن ترجیح مکانی می‌شود که با تجویز دوز کم دارو، ممکن است مجدد بروز یابد. چنین تغییرات مداومی، مدلی از عود می‌باشد که به انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها با انتقالات تحریکی در ناحیه تگمنتال قدامی و هسته اکومبس و قشر پره‌فرونتال، نسبت داده می‌شود (همچنین کادر فرضیه دوپامین اعتیاد را ببینید.) یافته‌های اخیر مؤید آن است که استفاده طولانی مدت کوکائین باعث بروز رفتاری در موش‌ها می‌شود که کاملاً مشابه اعتیاد در انسان می‌باشد. چنین موش‌های معتادی، جستجوگری زیادی جهت یافتن کوکائین از خود نشان می‌دهند به طوری که به جستجوی کوکائین حتی در مکان‌هایی که قبلاً وجود نداشته می‌پردازند یا با وجود عوارض منفی همچون شوک اقدام به فشاردادن اهرم می‌نمایند. این یافته‌ها حکایت از آن دارد که اعتیاد یک بیماری است و هیچ محدوده مشخصی ندارد.

1- Self-adminstration paradigm
2- Conditioned place preference
3- Sensitization place preference

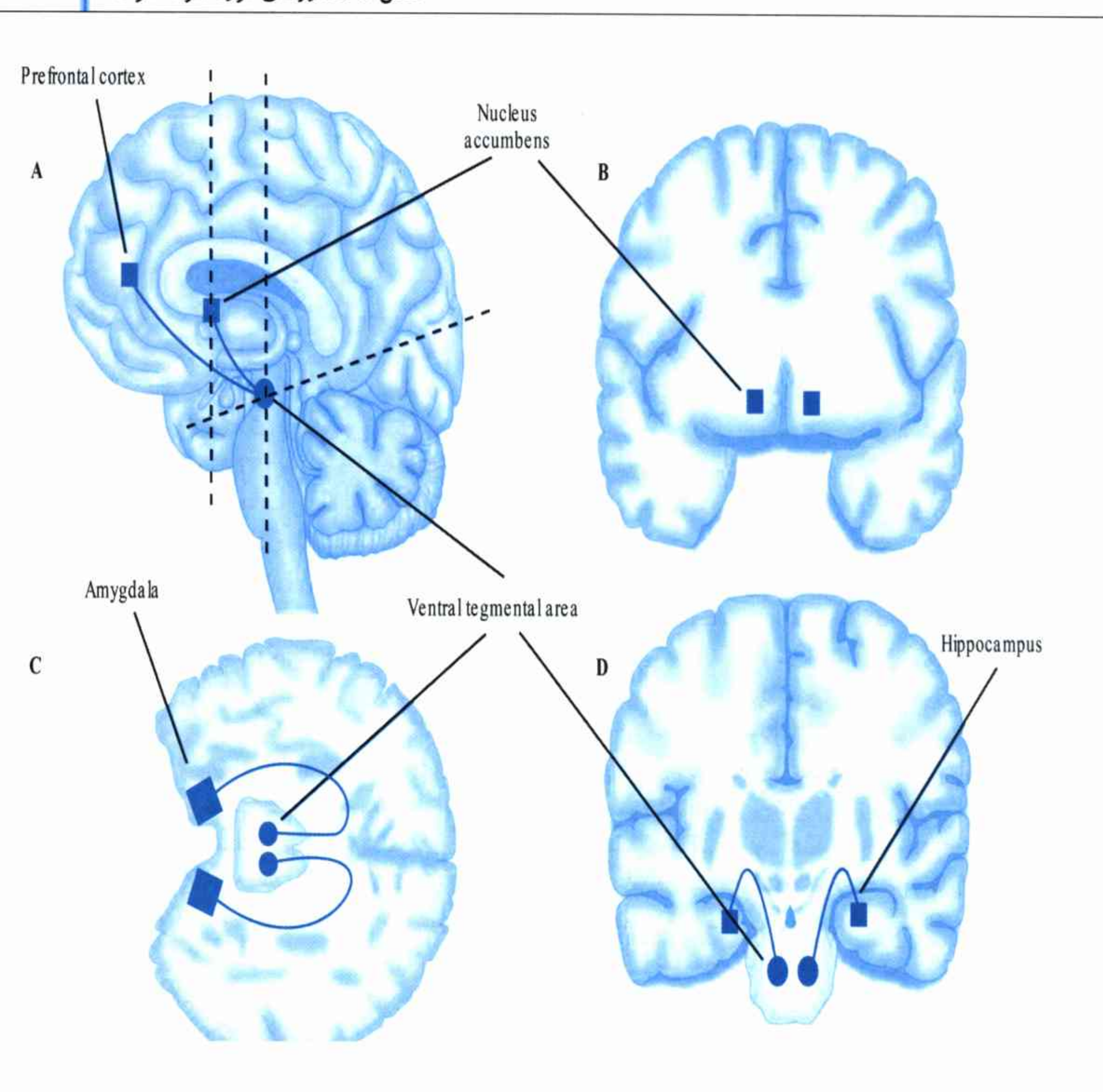
افسردگی، برداشت سروتونین و نوراپی‌نفرین را مهار نموده‌اند ولی تأثیری بر دوپامین نداشته‌اند و حتی پس از مصرف طولانی مدت نیز باعث ایجاد اعتیاد نشده‌اند.

## وابستگی: تحمل و ترک دارو

مغز، طی مواجهه طولانی‌مدت با داروهای اعتیادآور دستخوش علائمی انطباقی می‌شود. به عنوان مثال، در صورت تجویز مورفین در دوره‌های کوتاه مدت، جهت حفظ اثرات پاداش یا ضد درد مورفین به میزان ثابت، دوز مورفین را باید به‌طور پیوسته‌ای افزایش داد. این پدیده تحمل دارویی خوانده می‌شود. چنین وضعیتی ممکن است باعث بروز عوارض جانبی همچون سرکوب تنفسی گردد، عوارضی که تحمل چندانی نسبت به آنها ایجاد نشده و ممکن است به علت افزایش میزان مصرف حتی منجر به مرگ و میر نیز گردند.

تحمل دارویی نسبت به اوپیوئیدها، احتمالاً از کاهش غلظت دارو یا زمان اثر کمتر بر سیستم‌های هدف ناشی می‌شود (تحمل فارماکوکینتیک). به گونه‌ای دیگر ممکن است تحمل ناشی از تغییرات عملکرد گیرنده اوپیوئیدی مو ($\mu$) (تحمل فارماکودینامیک)، قادر به تشدید روند فسفریلاسیون گیرنده باشند که باعث به خدمت گرفتن پروتئین انطباقی $\beta$- ارستین[1] می‌شود. پروتئین $\beta$- آرسین باعث جداشدن پروتئین G از گیرنده و به داخل کشیده‌شدن آن طی چند دقیقه می‌شود (فصل ۲ را ببینید). چنین کاهشی در ایجاد سیگنال‌ها دلیل خشنودکننده‌ای در بیان مکانیسم تحمل می‌باشد ولی با این وجود تحمل ناشی از

1- $\beta$-arrestin




**شکل ۱-۳۲.** عمده ارتباطات سیستم دوپامینی مزولیمبیک در مغز. شکل شماتیکی برش‌های مغز نشان می‌دهند که انشعابات دوپامینی از ناحیه تگمنتال قدامی منشا می‌گیرند و اهداف این انشعابات هسته اکومبنس، قشر پره‌فرونتال، آمیگدال و هیپوکامپ می‌باشند. خط‌چین‌ها محل برش‌ها را نشان می‌دهند.

مورفین از چنین مکانیسمی پیروی نمی‌کند. β- ارستین را به کار نگرفته و باعث به داخل کشیده‌شدن گیرنده‌ها نمی‌شود. از سوی دیگر، بسیاری از آگونیست‌هایی که به نحو مؤثری باعث به داخل کشیده‌شدن گیرنده‌ها می‌شوند، تنها تحمل دارویی کمی را موجب می‌شوند. برپایه چنین مشاهداتی، این فرضیه مطرح شده است که حساسیت‌زدایی و به داخل کشیده‌شدن گیرنده‌ها، سلول را از تحریکات بسیار زیاد محافظت می‌نماید. براساس چنین مدلی مورفین با عدم القای اندوسیتوز گیرنده‌ها باعث تحریک بیشتر فرآیندهای تطابقی می‌شود. اساس مولکولی چنین فرآیندی چندان شناخته شده نمی‌شود ولی احتمالاً مکانیسمی مشابه آن چه در محرومیت از دارو دخیل می‌باشد، در اینجا نیز مؤثر است (به ادامه مراجعه نمایید).

## فرضیه دوپامینی اعتیاد

در اولین ویرایش از فرضیه‌ای که در این فصل مورد بحث قرار گرفت، اعتقاد بر این بود که سیستم مزولیمبیک دوپامینی مرکز ارتباطات نوروشیمیایی درگیر در احساس خوشی و پاداش می‌باشد ولی در دهه اخیر براساس شواهد موجود، ویرایش‌های جدیدی نیز از این فرضیه ارائه شده است. به نظر می‌رسد رهاسازی فاز یک دوپامین به صورت حاد، بیش از آن که تحت تأثیر خود پاداش باشد، تحت تأثیر پیش‌بینی خطای پاداش قرار می‌گیرد. اساس چنین تمایزی، مشاهدات اولیه بر روی میمون‌هایی بوده است که نورون‌های دوپامینی موجود در ناحیه تگمنتال قدامی (VTA) به نحو قابل ملاحظه‌ای تحت تأثیر پاداش فعال شده‌اند (به عنوان مثال، چند قطره آب میوه) که قابل پیش‌بینی نبوده است قرار گرفته‌اند. زمانی که حیوان می‌آموزد تا چگونه وقوع پاداش را پیش‌بینی نماید، پاسخ دوپامینی نسبت به خود پاداش (آب میوه) متوقف می‌شود ولی میزان روشن‌شدن نورون‌ها (Firing) در برابر محرک شرطی شده (صدا) افزایش می‌یابد. در پایان این که اگر وقوع پاداش پیش‌بینی شود ولی هیچ پاسخی دریافت نشود (آب میوه یا صدا)، فعالیت نورون‌های دوپامینی کمتر از حد آستانه باقی‌مانده و به تدریج خاموش می‌شود. به عبارت دیگر سیستم مزولیمبیک به طور پیوسته، وضعیت‌های پاداش را تحت نظر می‌گیرد. میزان فعالیت آن در صورت انتظار پاداش‌های بیشتر، افزایش می‌یابد و در موارد متضاد، خاموش می‌شود که به گونه‌ای پیش‌بینی یک وضعیت پاداش غلط می‌باشد.

تحت شرایط فیزیولوژیک سیگنال‌های دوپامینی مزولیمبیک نماینده میزان واداشتگی به یک رفتاری تطابقی می‌باشند (به عنوان مثال یاد گرفتن این که با فشار اهرم می‌توانند غذا به دست بیاورند). داروهای اعتیادآور مستقیماً باعث افزایش دوپامین می‌شوند که می‌تواند سیگنال یادگیری نیرومندتر و نامناسبی را ایجاد نماید بنابراین باعث منحرف نمودن سیستم پاداش‌دهی شده و سبب انگیزش پاتولوژیک فرد می‌شوند. در نتیجه رفتارهای تکانشگرانه بروز می‌یابند که خودکار بوده و چندان تحت برنامه‌ریزی و کنترل نمی‌باشند، این مشخصه اصلی اعتیاد می‌باشد.

چنین فرضیه جذابی، با مشاهده این که یادگیری وابسته به بعضی از پاداش‌ها و داروها، در فقدان دوپامین نیز روی می‌دهد، به چالش کشیده شده است. یافته دیگر نیز مشاهده موش‌هایی بوده است که فاقد هدف مولکولی اولیه کوکائین، ناقل دوپامینی DAT بوده‌اند ولی همچنان به مصرف دارو ادامه داده‌اند. تنها در صورت حذف ناقلین سایر آمین‌های بیوژنیک، خواص پاداش کوکائین حذف می‌گردد. هر چند در موش‌های $DAT^{-/-}$ که سطح پایه دوپامین سیناپسی بالا می‌باشد، کوکائین همچنان باعث افزایش رهاسازی دوپامین می‌شود چرا که احتمالاً سایر ناقلین مونوآمینی حساس به دوپامین (NET و SERT) قادر به پاکسازی دوپامین می‌باشند. با تجویز کوکائین، این ناقلین نیز مهار شده و میزان دوپامین مجدد افزایش می‌یابد. به دنبال چنین جانشینی در ناقلین مونوآمین، فلوکستین (مهارکننده انتخابی بازبرداشت سروتونین، رجوع به فصل ۳۰)، موش‌های $DAT^{-/-}$ نسبت به فلوکستین دچار اعتیاد می‌شوند. یافته‌های جدیدتر نشان داده‌اند که حذف مکان اتصال کوکائین بر DAT نیز تغییری در میزان دوپامین نمی‌دهد ولی باعث حذف اثرات پاداش کوکائین می‌شود.

فرضیه دوپامینی اعتیاد، همچنین با طرح این موضوع که محرک‌های قدرتمندی که لزوماً پاداش هم نبوده‌اند (حتی تنفر و دارای اثرات اجتناب‌زا بوده‌اند) نیز باعث فعال نمودن زیرمجموعه‌ای از نورون‌های دوپامین VTA شده‌اند. نورون‌هایی که توسط محرک تنفس‌زا فعال می‌شوند به محل کورتکس پره‌فرونتال می‌رسند. در حالی که نورون‌های دوپامین که توسط محرک‌های تنفس‌زا مهار می‌شوند در منطقه نوکلئوس اکومبنس فعال هستند. این یافته‌های اخیر نشان‌دهنده عملکرد موازی با سیستم پاداش، سیستمی که آموزش تنفس از VTA منشأ می‌گیرد، می‌باشد.

در رابطه با نقش ارزشمند دوپامین، می‌توان به این واقعیت اشاره کرد که همه داروهای اعتیادآور به شدت، غلظت دوپامین در ساختار هدف انشعابات مزولیمبیک را افزایش می‌دهند به نظر می‌رسد، افزایش سطح دوپامین، احتمال سر منشا همه تغییرات انطباقی می‌باشد که نهایتاً منجر به بروز وابستگی و اعتیاد می‌شوند. در حال حاضر مفهومی که با تکنیک‌های جدیدی که امکان کنترل فعالیت نورون‌ها در invivo را فراهم می‌کند، حمایت می‌شود. در حال حاضر دستکاری فعالیت نورون‌های دوپامینی VTA سبب بروز همان سازگاری‌ها و تغییرات رفتاری تیپیک مشاهده شده در اعتیاد دارویی می‌شود.

جدول ۱-۳۲ طبقه‌بندی داروهای مورد سوءمصرف براساس مکانیسم[1]

| نام | هدف مولکولی اصلی | فارماکولوژی | تأثیر بر نورون‌های دوپامین (DA) | RR[2] |
|---|---|---|---|---|
| **داروهایی که گیرنده‌های متصل به پروتئین G را فعال می‌کنند** | | | | |
| اوپیوئیدها | $\mu$-OR ($G_{io}$) | آگونیست | غیرمهاری | ۴ |
| کانابینوئیدها | $CB_1R$ ($G_{io}$) | آگونیست | غیر مهاری | ۲ |
| گاما- هیدروکسی بوتیریک اسید (GHB) | $GABA_BR$ ($G_{io}$) | آگونیست ضعیف | غیر مهاری | ؟ |
| LSD، مسکالین، پسیلوسیبین | $5\text{-}HT_{2A}R$ ($G_q$) | آگونیست نسبی | ... | ۱ |
| **داروهایی که به گیرنده‌های یونوتروپیک یا کانال‌های یونی متصل می‌شوند** | | | | |
| نیکوتین | nAChR ($\alpha_2\beta_2$) | آگونیست | تحریکی | ۴ |
| الکل | $GABA_AR$,nAChR,$5\text{-}HT_3R$ NMDAR, کانال‌های Kir3 | | ۳ | |
| بنزودیازپین‌ها | $GABA_AR$ | تنظیم‌کننده مثبت | غیرمهاری | ۳ |
| فن‌سیکلیدین، کتامین | NMDAR | آنتاگونیست | ... | ۱ |
| **داروهایی که به ناقلین آمین‌های بیوژنیک متصل می‌شوند** | | | | |
| کوکائین | DAT, SERT, NET | مهارکننده | مهار بازجذب DA | ۵ |
| آمفتامین‌ها | DAT,NET,SERT,VMAT | ناقل معکوس | مهار بازجذب DA، تخلیه سیناپسی | ۵ |
| اکستازی | SERT>DAT, NET | ناقل معکوس | مهار بازجذب DA، تخلیه سیناپسی | ؟ |

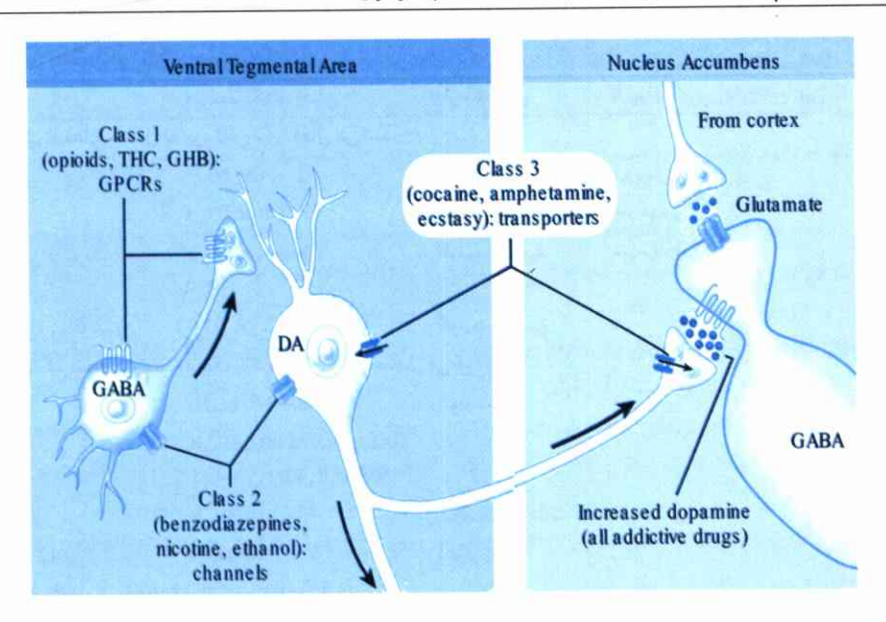
$5HT_2R$= گیرنده سروتونین؛ $CB_1R$= گیرنده کانابینوئیدی -۱؛ DAT= ناقل دوپامین؛ GABA= $\gamma$- آمینوبوتیریک اسید؛ کانال‌های Kir3 متصل به پروتئین G، جریان رو به داخل کانال‌های پتاسیمی را تصحیح می‌کنند؛ LSD= لیزرژیک اسید دی‌اتیل آمید، $\mu$-OR= گیرنده اوپیوئیدی $\mu$؛ nAchR= گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین؛ NET= ناقل نوراپی‌نفرین؛ NMDAR= گیرنده N- متیل -D- آسپارتات؛ SERT= ناقل سروتونین؛ $\gamma$MAT= ناقل وزیکولی مونوآمین؛ ?= یافته‌ای وجود ندارد.

۱. این داروها در یکی از سه گروه قرار می‌گیرند: سطح گیرنده‌های متصل به پروتئین G را مورد هدف قرار می‌دهند، بر گیرنده‌های یونی یا کانال‌های یونی برهمکنش می‌نمایند یا ناقلین

۲. RR= ضریب خطر نسبی ایجاد اعتیاد، مقدار ۱ آن نشان‌دهندهٔ عدم اعتیادآوری و مقدار ۵ آن نشان‌دهندهٔ اعتیادآوری بالا می‌باشد.

تغییرات تطابقی، زمانی به خوبی آشکار می‌شود که مواجه با دارو پایان یابد. چنین وضعیتی ترک[1] نامیده می‌شود و به میزان‌مختلفی پس از مواجه مزمن با اغلب داروهای مورد سوءمصرف دیده می‌شود. اثرات ترک اوپیوئیدها در انسان بسیار شدید است (در ادامه شرح داده می‌شود). مطالعات انجام شده بر روی جوندگان به میزان زیادی به دانش ما درباره مکانیسم مولکولی و عصبی دخیل در وابستگی افزوده است. به عنوان مثال علایم وابستگی نیز همچون اثرات ضددردی یا پاداش، در موش‌های دستکاری شده ژنتیکی فاقد ژن گیرنده مو ($\mu$)، از بین می‌رود ولی چنین آثاری با حذف گیرنده‌های دلتا ($\delta$) و کاپا ($\kappa$) همچنان برقرار می‌ماند. طی فعال‌شدن گیرنده‌های اوپیوئیدی مو ($\mu$)، در ابتدا آدنیل سیکلاز به شدت مهار می‌شود که چنین مهاری پس از چندین روز مواجه مکرر ضعیف‌تر می‌شود. کاهش مهار آدنیل سیکلاز به علت مکانیسم‌های تطابقی سایر سیستم‌های آنزیمی طی مواجه طولانی مدت با دارو می‌باشد که طی دوران محرومیت از دارو، به ازدیاد تولید cAMP می‌انجامد. مکانیسم‌های بسیاری در ایجاد چنین پاسخ‌های جبرانی آدنیل سیکلاز دخیل می‌باشند که از این جمله می‌توان به تنظیم افزایشی رونوسی از آنزیم اشاره نمود. افزایش cAMP نیز به شدت، رونویسی از فاکتور پروتئین اتصالی پاسخ دهنده به AMP حلقوی[2] (CREB) را افزایش داده و منجر به تنظیم سایر ژن‌ها می‌شود. از جمله ژن‌هایی که تا به امروز در این زمینه معرفی شده است، می‌توان به ژن اوپیوئید درون‌زاد لیگاند کاپا ($\kappa$) دی‌نورفین اشاره نمود. طی هر مرحله ترک دارو، نورون‌های موجود در هسته اکومبنس، میزان زیادی دی‌نورفین تولید می‌نمایند که همراه با گابا از طریق انشعابات نورونی در VTA

1- Withdrawal
2- cyclic AMP response element binding protein (CREB)




**شکل ۲-۳۲.** طبقه‌بندی نوروفارماکولوژیک داروهای اعتیادآور توسط اهداف اولیه (رجوع به متن و جدول ۱-۳۲). DA= دوپامین؛ GABA= $\gamma$ آمینوبوتیریک اسید؛ GHB= گاما ـ هیدروکسی بوتیریک اسید؛ GPCRS= پروتئین G متصل به گیرنده‌ها؛ THC= $\Delta^9$- تتراهیدروکانابینول.

رها می‌شود (شکل ۲-۳۲). بر انتهای سیناپسی و دندریت‌های این نورون‌ها، گیرنده‌های $\kappa$ ظهور می‌یابد، درنتیجه این نورون‌ها مهار شده و رهاسازی دوپامین کاهش می‌یابد. چنین مکانیسم‌هایی از جمله مکانیسم‌های مطرح ایجاد وابستگی می‌باشند که باعث ایجاد حالت کسلی شدید در مرحله ترک دارو می‌شوند. هدف اصلی دینورفین گیرنده‌های پیش‌سیناپسی $\kappa$ اوپیوئیدی است که سبب رهاسازی دوپامین در نوکلئوس اکومبنس می‌شود.

## اعتیاد: بیماری یادگیری ناهنجار

مشخصه اعتیاد، تلاش بسیار جهت دستیابی و مصرف داروهای مورد سؤمصرف بدون توجه به عواقب منفی آنها می‌باشد. طی زمان، مصرف دارو به صورت وضعیتی اجبارگونه در می‌آید ("خواست بدون تمایل[1]"). اعتیاد بیماری سرکش، مزمن و به طرز غیرقابل کنترلی عودکننده با درمان بسیار دشوار می‌باشد.

مشکل اصلی آن است که حتی پس از ترک موفق و دوره طولانی عدم مصرف، همچنان خطر عود مجدد وجود دارد. عود معمولاً توسط یکی از سه فاکتور ذیل تحریک می‌گردد: مواجهه مجدد با داروی اعتیادآور، استرس و یا حضور در شرایطی که موجب یادآوری خاطرات مصرف دارو گردد. به نظر می‌رسد همراهی مصرف دارو با محرک‌های خنثی نیز سبب تحریک رفتارهای مربوط به اعتیاد می‌گردد. انعطاف‌پذیری سیناپسی[2] در هسته‌های هدف انشعابات مزولیمبیک (همچون هسته اکومبنس) از جمله علت‌های چنین پدیده‌ای می‌باشد. بسیاری از مطالعاتی که اخیراً انجام شده‌اند، مؤید نقش استریاتوم خلفی در رفتارهای اجبارگونه می‌باشند. چنین امری ممکن است ناشی از انعطاف‌پذیری سیناپسی در هسته اکومبنس استریاتوم قدامی باشد، جایی که آوران‌های دوپامینرژیک مزولیمبیک و آوران‌های کورتیکال گلوتامینرژیک، ختم می‌شوند (نورون‌های خارج شده از کورتکس پره‌فرونتال میانی به نورون‌های نوکلئوس اکومبنس که سبب بیان گیرنده‌های D1 می‌شود). در صورتی که رهاسازی دوپامین باعث کدگذاری یک روند پیش‌بینی پاداش و خطا شود (کادر فرضیه دوپامینی اعتیاد را ببینید). تحریک فارماکولوژیک سیستم دوپامینرژیک مزولیمبیک، اغلب باعث تولید سیگنال‌های قدرتمند یادگیری می‌شود. برخلاف پاداش‌های طبیعی، داروهای اعتیادآور باعث افزایش مداوم دوپامین می‌شوند، حتی زمانی که تنها پاداش مورد انتظار باشد. تحت شعاع چنین سیگنال‌های پیش‌بینی‌کننده اشتباه، فرآیند حافظه

1- Wanting without liking 2- Synaptic plasticity

تحت سیطره مصرف داروهای اعتیادآور در می‌آید.

همچنین مطالعات بالینی نیز سیستم حافظه و یادگیری را در پدیده اعتیاد دخیل می‌دانند. به عنوان مثال، نقش زمینه[1] در عود اعتیاد توسط گزارشات تأیید شده است. براساس این یافته‌ها، پیش‌آگهی ترک اعتیاد سربازانی که در دوران جنگ ویتنام به هروئین معتاد شده بوده‌اند و در وطن خویش اقدام به ترک نموده‌اند، بهتر از پیش‌آگهی سربازانی بوده است در همان محیط دارو جهت ترک اعتیاد درمان دریافت داشته‌اند. به عبارت دیگر، حضور در شرایطی که طی آن کلیه‌های زمینه‌ای بروز یابند (مانند مردم، مکان یا ابزار و ادوات مربوط به دارو) باعث افزایش جستجوگری دارو[2] می‌شود. امروزه تحقیقات بر شناخت اثرات داروهایی که بر اشکال ارتباطی[3] انعطاف‌پذیر سیناپسی، همچون تقویت طولانی مدت[4] که اساس حافظه و یادگیری می‌باشد، متمرکز شده‌اند (کادر انعطاف‌پذیری سیناپسی و اعتیاد را ببینید).

اختلالات غیروابسته به مواد[5]، همچون قماربازی‌های پاتولوژیک و خریدهای اجبارگونه، دارای تظاهرات بالینی مشترکی با پدیده اعتیاد می‌باشند. یافته‌های بسیاری بر این امر دلالت دارند که مکانیسم‌های نوروبیولوژیک مشترکی در زمینه همه این پدیده‌ها نقش دارد. این نتیجه توسط مشاهدات بالینی از عوارض درمانی داروهای دوپامینرژیک در افراد مبتلا به پارکینسون که منجر به بروز رفتارهای قماربازی پاتولوژیک در این افراد شده است، تأیید شده است (مطالعه موردی را ببینید). بیماران دیگر ممکن است عادات رفتاری نوآورانه‌تری را از خود بروز دهند. همچون خرید، خوردن اجبارگونه و یا درگیرشدن بیش از حد با مسائل جنسی (هیپرسکسوالیته). اگرچه هنوز مطالعات جامعی در این زمینه وجود ندارد ولی تخمین زده می‌شود که ۱ نفر از هر ۷ نفر فرد مبتلا به پارکینسون که تحت درمان با داروهای آگونیست دوپامین قرار دارد، چنین رفتارهای شبه ـ اعتیادی را از خود نشان می‌دهد.

تفاوت‌های فردی زیادی در میزان استعداد به اعتیاد به مواد وجود دارد. به طوری که ممکن است فردی پس از یک بار مصرف معتاد می‌شود ولی فرد دیگری قادر باشد در تمام عمرش به طور گهگاهی اقدام به مصرف دارو نماید. همچنین پس از بروز وابستگی نیز تنها درصد کمی از مصرف‌کنندگان معتاد می‌شوند. مطالعات اخیر در موش‌ها مؤیدآن است که تکانشگری یا افزایش اضطراب، صفتی حیاتی است که منجر به بروز خطر اعتیاد می‌شود. تبدیل وابستگی به اعتیاد تحت تأثیر هر دو عامل محیطی و ژنتیک می‌باشد. نقش وراثت در بروز اعتیاد در مقایسه با دوقلوهای یکسان و غیر یکسان در مورد کانابینوئیدها

## انعطاف‌پذیری سیناپسی و اعتیاد

تقویت طولانی‌مدت[6] (LTP) گونه‌ای از انعطاف‌پذیری سیناپسی وابسته به تجربه می‌باشد که در اثر فعالیت گیرنده‌های گلوتامات نوع NMDA (N ـ متیل ـ D ـ آسپارتات) القاء می‌گردد. در صورت بلوک گیرنده‌های NMDA توسط منیزیوم طی پتانسیل‌های منفی، فعال‌شدن آنها نیازمند رهاسازی همزمان گلوتامات (فعالت پیش سیناپسی) به طرف نورون دریافت دارنده، که دپلاریزه شده است (فعالیت پس سیناپسی) می‌باشد. فعالیت ارتباطی پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی میزان کارایی سیناپسی را افزایش می‌دهد و باعث تشکیل ارتباطات جدید می‌شود. از آنجایی که این ارتباط، جزئی مهم می‌باشند، LTP مکانیسم هدایت‌کننده زمینه‌ای در یادگیری و حافظه می‌باشد. LTP در سیناپس‌های گلوتامینرژیک سیستم پاداش مزولیمبیک نیز روی می‌دهد و توسط دوپامین تنظیم می‌شود. بنابراین داروهای مورد سؤمصرف نیز باعث ایجاد تداخل در عملکرد LTP در مکان‌های تجمع انشعابات دوپامین و گلوتامات (مانند ناحیه تگمنتال قدامی [VTA] هسته اکومبنس یا کورتکس پره‌فرونتال) می‌شوند. جالب توجه آن است که مواجه با یک داروی اعتیادآور باعث تحریک اعصاب آوران و کاهش مهار با واسطه گیرنده $GABA_A$ در VTA شده و به موجب آن تحریک‌پذیری نورون‌های دوپامینرژیک افزایش می‌یابد. منابع کلسیم سیناپسی تغییریافته و سیستم LTP دچار تغییرات جدی می‌شود. در نوکلئوس اکومبنس داروها سبب انعطاف‌پذیری سیناپسی می‌شوند که احتمالاً با واسطه بیان گیرنده‌های $D_1$ در نورون‌ها می‌شود که با انشعابات به VTA فعالیت نورون‌های GABA را کنترل می‌کند. دستکاری ژنتیکی موش که انعطاف‌پذیری سیناپسی را مهار یا تقویت می‌کند سبب تغییرات پایدار در حساسیت‌پذیری رفتاری با رفتار جستجوگرانه برای داروهای می‌شود که بیانگر شواهد وجود نقش انعطاف‌پذیری سیناپسی در رفتارهای وابستگی به دارو می‌شود.

---

1- Context  2- Craving
3- Associative forms
4- Long-term potentation (LTP)
5- Non-substance-dependense disorder
6- Long-term potentiation

کمترین ولی در مورد کوکائین بیشترین تأثیر را دارا می‌باشد. بی‌شک این نکته که وراثت، یکی از عوامل خطر نسبی جهت اعتیاد (نقاط ضعف اعتیاد[1]) می‌باشد، بسیار جالب توجه بوده و مؤید آن است که اساس نوروبیولوژیک مشترک در اعتیاد به داروهای مورد سوءمصرف، عاملی وراثتی می‌باشد (جدول ۱-۳۲). آنالیزهای ژنتیکی بیشتر مؤید آن بوده‌اند که تنها ترکیب آلل‌های معدودی (یا احتمالاً تنها یک آلل مغلوب منفرد) جهت بروز فنوتیپ، لازم می‌باشد، هر چند شناخت ژن‌هایی که در این پدیده درگیر هستند، چندان روشن نمی‌باشد. از زمان معرفی بعضی ژن‌های مسوول بعضی مواد خاص (مانند الکل دهیدروژناز)، تحقیقات بیشتر به شناخت ژن‌های درگیر در مکانیسم‌های نوروبیولوژیک مشترک بین انواع داروهای اعتیادآور، متمرکز شده است.

## داروهای مورد سوءمصرف غیر اعتیادآور

سؤمصرف بسیاری از داروها منجر به اعتیاد نمی‌شود. ازجمله این مواد می‌توان به‌مصرف موادی اشاره نمود که ادراک را تحت‌تأثیر قرار می‌دهند، بدون آن‌که باعث سرخوشی یا حس پاداش می‌شوند. از این جمله می‌توان به داروهای توهم‌زا و داروهای هوشبر انفکاکی[2] اشاره نمود (جدول ۱-۳۲). برخلاف داروهای اعتیادآور که عمدتاً بر سیستم دوپامینی مزولیمبیک اثر می‌کنند، این داروها بر مدارهای کورتیکال و تالامیک اثر می‌نمایند. به‌طور مثال لیسرژیک اسید دی‌اتیل‌آمید[3] (LSD) با فعال‌نمودن گیرنده‌های $5HT_{2A}$ سروتونینی در کورتکس پره‌فرونتال باعث افزایش انتقالات گلوتامینرژیک به نورون‌های هرمی می‌شود. چنین اعصاب آوران‌تحریکی، عمدتاً از تالاموس منشأ می‌گیرند و حامل اطلاعات حسی بسیاری از مدالیته‌ها از تالاموس می‌باشند که باعث تقویت ادراک می‌گردند. فن‌سیکلیدین[4] (CPCP) و کتامین به فرد حس جداشدن ذهن و جسم را می‌دهد (به همین دلیل به این داروها، هوشبرهای انفکاکی گفته می‌شود) که دوزهای بالاتر از آن‌ها موجب استوپور و کما می‌شود. مکانیسم عمل اصلی در این زمینه، مهار وابسته به مصرف گیرنده‌های گلوتاماتی نوع NMDA می‌باشد. دوزهای بالاتر دکسترومتورفان، به عنوان ضد سرفه بدون نیاز به نسخه، نیز می‌تواند سبب شرایط انفکاکی شود. این اثرات به واسطه اثرات غیرانتخابی بر سروتونین و اوپیوئید، استیل کولین و گیرنده NMDA می‌باشد.

طبقه‌بندی آنتاگونیست‌های NMDA به‌عنوان داروهای غیر اعتیادآور برپایه ارزیابی‌های اولیه‌ای صورت گرفته است که اخیراً چنین مسأله‌ای به‌ویژه درمورد فن‌سیکلیدین (PCP) مورد پرسش قرار گرفته است. درواقع مطالعات حیوانی انجام شده، نشان‌دهنده آن است که PCP قادر به افزایش میزان دوپامین در ناحیه مزولیمبیک می‌باشد و تا حدی دارای خواص وادارکنندگی[5] در جوندگان بوده است. در مورد سایر داروهای اعتیادآور نیز اثرات همزمان بر هردو سیستم تالاموکورتیکال و مزولیمبیک وجود داشته باشد. مصرف کانابینوئیدها، آمفتامین‌ها و کوکائین منجر به علائم شبه سایکوز شده‌اند که احتمالاً ناشی از اثرات این داروها بر ساختارهای تالاموکورتیکال می‌باشد. به‌عنوان مثال، کانابینوئیدها، علاوه‌بر اثرات شناخته‌شده‌ای که بر سیستم دوپامینی مزولیمبیک اعمال می‌نمایند، باعث افزایش تحریک‌پذیری مدارهای کورتیکال از خلال مهار رهاسازی گابا می‌شوند.

داروهای توهم‌زا و آنتاگونیست‌های NMDA، حتی اگر باعث ایجاد وابستگی و اعتیاد نشوند، ممکن است باعث بروز اثرات طولانی مدت شوند. گاهی سال‌ها پس از استفاده از LSD جرقه‌هایی از تغییرات ادراکی حاصل شده همچنان بروز می‌یابد. همچنین مصرف مزمن PCP ممکن است منجر به بروز اسکیزوفرنی شبه سایکوز غیرقابل برگشت شود.

## ■ فارماکولوژی پایه داروهای مورد سوءمصرف

از آنجایی که همه داروهای اعتیادآور باعث افزایش غلظت دوپامین در ساختارهای هدف انشعابات مزولیمبیک می‌شوند، ما این داروها را براساس ساختارهای مولکولی هدف و مکانیسم‌های زمینه‌ای طبقه‌بندی نموده‌ایم (جدول ۱-۳۲ و شکل ۲-۳۲). اولین گروه شامل **اوپیوئیدها**، **کانابینوئیدها**، **گاماهیدروکسی بوتیریک اسید (GHB)** و **داروهای توهم‌زا** می‌باشد که همگی اثرات خود را از طریق گیرنده‌های متصل به پروتئین $G_{io}$، اعمال می‌نمایند. گروه دوم شامل **نیکوتین**، **الکل**، **بنزودیازپین‌ها**، **هوشبرهای انفکاکی** و بعضی داروهای **استنشاقی** می‌باشند که از طریق گیرنده‌های یونوتروپیک و کانال‌های یونی ایفای نقش می‌نمایند. آخرین گروه شامل **کوکائین**، **آمفتامین‌ها** و **اکستازی** است که همگی به ناقلین مونوآمین متصل می‌شوند. داروهای غیر اعتیادآور نیز به روش مشابهی طبقه‌بندی می‌شوند.

---

1- Addiction liability
2- Dissociative anesthetics
3- Lysergic acid diethylamide
4- Phencyclidine
5- Reinforecement

# داروهایی که بر گیرنده متصل به GIO اثر می‌گذارند

## اوپیوئیدها

اگرچه اوپیوئیدها نخستین داروهایی بودند که مورد سوءمصرف قرار گرفتند (تحریک‌کننده‌های اولیه)[1] و همچنان نیز به طور گسترده جهت اهداف غیرپزشکی، مصرف می‌شوند.

### فارماکولوژی و جنبه‌های بالینی

همان طور که در فصل ۳۱ شرح داده شده است، اوپیوئیدها شامل خانواده‌ای بزرگ از آگونیست‌های درون‌زاد و برون‌زا می‌باشند که بر سطح سه گیرنده عمده متصل به پروتئین G عمل می‌نمایند: گیرنده‌های اوپیوئیدی $\mu$ و $\kappa$ و $\delta$ اگر چه هر سه این گیرنده‌ها به G پروتئین‌های مهاری متصل می‌باشند (همگی آدنیل سیکلاز را مهار می‌نمایند) ولی دارای اثرات مجزا و بعضاً متضادی می‌باشند چرا که عمدتاً بر سطح سلول‌های خاصی در مغز ظهور می‌یابند. به طور مثال، در VTA، این گیرنده‌های اوپیوئیدی $\mu$ به طور انتخابی بر سطح نورون‌های GABA موجود می‌باشند (تأثیر مهاری دارند) حال آن که گیرنده‌های اوپیوئیدی $\kappa$ بر سطح نورون‌های دوپامینرژیک وجود داشته و بر آنها تأثیری مهاری دارند. این شاید توجیه وضعیتی باشد که آگونیست‌های اوپیوئیدی $\mu$ باعث ایجاد سرخوشی شده ولی آگونیست‌های $\kappa$ ایجاد کسالت می‌نمایند.

در تأیید این مشاهدات، مورفین در موش‌هایی که فاقد ژن گیرنده $\mu$ بوده‌اند، فاقد اثرات پاداش بوده است ولی در صورت فقدان سایر گیرنده‌ها، تغییری در این خاصیت مورفین ایجاد نشده است. گیرنده‌های اوپیوئیدی $\mu$ با مهار نورون‌های بینابینی مهاری گابائرژیک موجود در VTA سرانجام باعث مهار گسیختگی نورون‌های دوپامینی می‌شوند (شکل ۳-۳۲).

از شایع‌ترین اوپیوئیدهای مو ($\mu$) مورد سوءمصرف، می‌توان به **مورفین**، **هروئین** (دی‌استیل مورفین، که به سرعت به مورفین متابولیزه می‌شود)، **کدئین** و **اکسی‌کدون** اشاره نمود. سوءمصرف **مپریدین** در میان پرسنل پزشکی، شایع می‌باشد. تمامی این داروها باعث بروز تحمل و وابستگی شدید می‌شوند. علائم سندرم ترک نیز احتمالاً شدید است (به جز کدئین) و به صورت علائمی چون کسالت شدید، تهوع و استفراغ، دردهای عضلانی، اشک ریزش، آب ریزش بینی، میدریاز، سیخ‌شدن موها، تعریق، اسهال، خمیازه و تب بروز می‌یابد. گذشته از علائم سندرم ترک که معمولاً بیش از چند روز ادامه نمی‌یابد، افرادی که داروهای اوپیوئیدی ضد درد را مصرف نموده‌اند، به ندرت نسبت به این داروها اعتیاد پیدا می‌کنند. در مقابل زمانی که اوپیوئیدها با اهداف تنفسی مصرف می‌شود بسیار اعتیادآور می‌باشند. براساس معیار ۱: غیراعتیادآور، ۵: به شدت اعتیادآور، خطر نسبی اعتیاد ۴ از ۵، می‌باشد.

### درمان

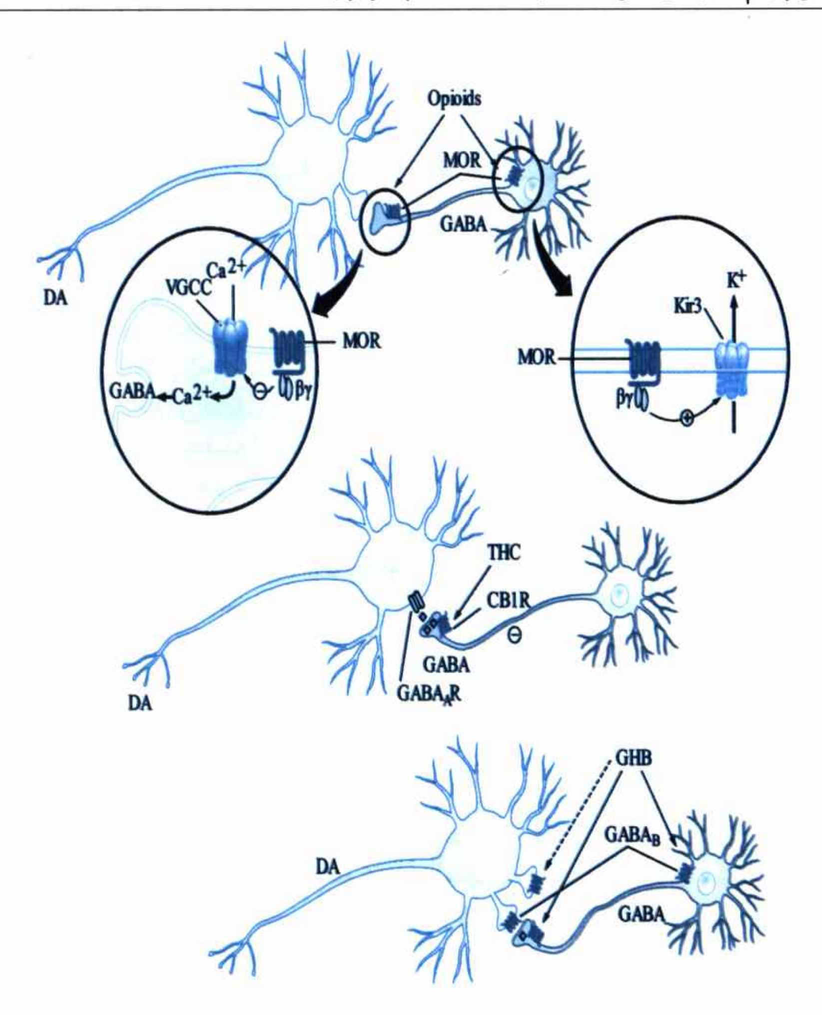
**نالوکسان** آنتاگونیست اوپیوئیدی، قادر است طی چند دقیقه اثرات یک دوز مورفین یا هروئین را خنثی نماید. چنین اقدامی در موارد تجویز دوزهای بالای اوپیوئیدی، حیات‌بخش می‌باشد (فصول ۳۱ و ۵۹ را ببینید). تجویز نالوکسان همچنین باعث بروز علائم سندرم ترک به صورت حاد (ترک تسریع شده) در بیماران وابسته‌ای می‌شود که به تازگی یک دوزاژ دارو را مصرف نموده‌اند.

در درمان اعتیاد به اوپیوئیدها، اغلب اوپیوئیدهای طولانی اثر (مانند **متادون**، **بوپرونورفین**) جایگزین انواع کوتاه اثر با اثرات پاداش بخشی بیشتر (همچون هروئین) می‌گردد. جهت درمان جانشینی، متادون یک بار در روز تجویز می‌گردد. استفاده از یک آگونیست نسبی (بوپرنورفین) و نیمه عمر کمی طولانی‌تر (متادون و بوپرنورفین) نیز دارای اثرات مفیدی می‌باشد (همچون حساس‌شدگی دارویی ضعیف‌تر که نیازمند دریافت متناوب دارو می‌باشد) ولی نکته اساسی آن است که بدانیم قطع ناگهانی تجویز متادون بی‌شک باعث بروز علائم سندرم ترک می‌گردد و به همین علت است که افراد تحت درمان جانشینی با متادون، به این دارو وابسته باقی می‌مانند. در بعضی از کشورها (سوئیس و هلند) جانشینی هروئین با هروئین نیز مجاز می‌باشد. پیگیری معتادانی که تزریق هروئین دریافت می‌دارند، در یک چهارچوب کنترل شده و انجام دوره‌های مشاوره باعث می‌شود تا معتادان تحت رژیم‌های جانشینی هروئین از وضعیت سلامتی بهتری برخوردار باشند و از سوی جامعه نیز پذیرفته شوند.

## کانابینوئیدها

کانابینوئیدهای[2] درونزادی که به عنوان نوروترانسمیتر عمل می‌کنند، شامل ۲- آراشیدونیل گلیسرول (2-AG) و آناندامید[3] می‌باشند که هردو به گیرنده‌های $CB_1$ متصل می‌شوند. این

1- Preceding stimulants
2- Canabinoids
3- Anandamide




**شکل ۳-۳۲.** مهار گسیختگی نورون‌های دوپامینی (DA) در ناحیه تگمنتال قدامی (VTA) از خلال داروهایی که بر گیرنده‌های متصل بـه $G_{io}$ اثـر می‌نمایند. **بالا:** گیرنده هدف اوپیوئیدی مو (MORs) که در ناحیه VTA منحصراً بر نورون‌های گاماآمینوبوتیریک اسید (GABA) واقـع مـی‌باشد. MORs در نواحی انتهای پیش سیناپسی این سلول‌ها و نواحی سوماتودندریتیک سلول پس سیناپسی واقع می‌باشند. هر جز دارای بـخش‌های تأثـیر گیرنده مجزایی می‌باشد (دایره‌ها). مهم‌ترین مکانیسم در نواحی انتهایی پیش سیناپسی مهار با واسطه G پروتئین‌های $\beta\gamma$ بر کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ (VGCC) می‌باشد. به گونه‌ای متضاد، MORS در نواحی دندریتی باعث فعالیت کانال‌های k می‌شود. **وسط:** $\Delta^9$- تتراهیدروکانابینول (THC)، و سایر کانابینوئیدها عمدتاً از طریق مهار پیش سیناپسی اثر می‌نمایند. **پایین:** گاماهیدروکسی بوتیریک اسید (GHB) به گیرنده‌های هـدف $GABA_B$ واقع بر هر دو نوع سلول اثر می‌نمایند هر چند نورون‌های GABA در برابر GHB حساسیت بیشتری نسبت به نورون‌های دوپامینی از خود نشـان می‌دهند که باعث ایجاد مهار گسیختگی حاصل از مصارف تفننی این داروها می‌شود. $CB_1R$= گیرنده‌های کانابینوئیدی.

ترکیبات از قابلیت حلالیت در چربی بالایی برخوردار هستند، در سطح غشای سوماتودندریتیک پس سیناپسی آزاد شده، از خلال فضای خارج سلولی گذشته و به گیرنده‌های پیش سیناپسی $CB_1$ جایی که باعث مهار رهاسازی گـلوتامات یـا GABA مـی‌شوند مـتصل مـی‌گردند. بـه عـلت چـنین سیگنال‌های بـرگشتی، اندوکانابینوئیدها به عـنوان پـیامبرهای پس‌گسـتر[1] نـیز نـامیده می‌شوند. در هیپوکامپ رهاسازی اندوکانابینوئیدها از نورون‌های

1- Retrograde messengers

هرمی به طور انتخابی، انتقالات مهاری را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در القای انعطاف‌پذیری سیناپسی طی تشکیل حافظه و یادگیری نقش دارد.

کانابینوئیدهای برون‌زا، مانند **ماری‌جوانا** (marijuana)، شامل چندین ترکیب فعال فارماکولوژیک حاوی **$\Delta^9$ - تتراهیدروکانابینول (THC)** می‌باشند که ماده‌ای سایکواکتیو و قدرتمند است. همچون اوپیوئیدها، THC نیز باعث مهار گسیختگی نورون‌های دوپامینی، عمدتاً از طریق مهار پیش سیناپسی نورون‌های GABA موجود در VTA می‌شود. نیمه عمر THC، حدود ۴ ساعت می‌باشد. شروع اثر THC پس از استعمال ماری‌جوانا طی چند دقیقه روی می‌دهد و حداکثر اثر آن بعد از ۲-۱ ساعت ایجاد می‌شود. از برجسته‌ترین این اثرات، می‌توان به سرخوشی و احساس راحتی اشاره نمود. اغلب مصرف‌کنندگان ذکر می‌کنند احساس خوب‌بودن، خود بزرگ‌بینی و تغییر در ادراک گذشت زمان را تجربه نموده‌اند. تغییرات ادراکی وابسته به دوز (به عنوان مثال کژبینی‌های بینایی[1]) خواب‌آلودگی، اختلال در هماهنگی و اختلال حافظه نیز ممکن است به وقوع بپیوندد. کانابینوئیدها همچنین ممکن است باعث ایجاد وضعیت کسالت و در مواردی نادر به دنبال مصرف دوزهای بسیار بالا باعث بروز توهمات بینایی، شخصیت‌زدایی[2] و اپی‌زودهای سایکوز شوند. سایر تأثیرات داروهای THC همچون افزایش اشتها، کاهش تهوع، کاهش فشار کره چشم و تسکین دردهای مزمن باعث کاربردهای پزشکی کانابینوئیدها شده است. کاربردهای پزشکی ماری‌جوانا به طور جامعی در گزارش انستیتو پزشکی (IOM)[3] آکادمی ملی علوم در سال ۱۹۹۹ با عنوان ماری‌جوانا و پزشکی مورد بحث قرار گرفته است. چنین کاربردهایی همچنان مورد بحث قرار دارد چرا که بیم آن می‌رود در افراد مستعد موجب اسکیزوفرنی شود و مصرف این داروها آغازگر به کارگیری داروهای سنگین (Hard drugs) باشد.

مواجهه مزمن با ماری‌جوانا باعث ایجاد وابستگی می‌شود که با علائم سندرم محرومیت خاص ولی خفیف و کوتاه مدت همراه می‌باشد. از جمله این علائم می‌توان به بی‌قراری، تحریک‌پذیری، سراسیمگی خفیف، بی‌خوابی، تهوع و دردهای شکمی اشاره نمود. خطر نسبی اعتیاد به این دارو، ۲ می‌باشد.

آنالوگ صناعی $\Delta^9$-THC با نام **درونابینول**[4]، تنها آگونیست کانابینوئیدی تایید شده از طرف FDA می‌باشد که در بازار ایالات متحده و بعضی از کشورهای اروپایی موجود می‌باشد. **نابیلون**[5]، آنالوگ قدیمی‌تر و تجاری $\Delta^9$-THC، اخیراً مجدداً در آمریکا به عنوان درمان کمکی در کنترل درد مزمن معرفی گردیده است. به نظر می‌رسد در آینده شاهد ورود داروهایی از خانواده‌های کانابینوئید به بازار دارویی باشیم چرا که به نظر می‌رسد از اثرات مطلوب بسیاری برخوردار باشند.

## گاما ـ هیدروکسی بوتیریک اسید

گاماهیدروکسی بوتیریک اسید[6] (GHB)، در خلال متابولیسم گابا تولید می‌شود ولی عملکرد این داروی درون‌زاد تا به حال شناخته نشده است. فارماکولوژی GHB پیچیده است چرا که دارای دو مکان اتصال مجزا می‌باشد. اخیراً پروتئینی که حاوی مکان اتصال با تمایل بالا (۱$\mu$M) نسبت به GHB می‌باشد، کلون شده است ولی همچنان تأثیرات مولکولی غلظت‌های فارماکولوژیک GHB، پوشیده مانده ا ست. مکان اتصالی با تمایل کم (۱mM) به عنوان گیرنده $GABA_B$ معرفی شده است تجویز دوزهای بالای GHB به موش‌هایی که فاقد ژن گیرنده $GABA_B$ بوده‌اند، تأثیری نداشته است که مؤید نقش گیرنده‌های $GABA_B$ به عنوان تنها واسطه اثرات فارماکولوژیک GHB می‌باشد.

GHB، نخستین بار در سال ۱۹۶۰ به عنوان یک داروی بیهوشی عمومی معرفی گردید. از آنجایی که محدوده بی‌خطری آن باریک است و از پتانسیل اعتیادآوری برخوردار است، در حال حاضر به عنوانی یک داروی بیهوشی ایالات متحده، در دسترس نمی‌باشد. به هر حال این دارو به منظور درمان نارکولپسی (تحت قوانین دسترسی محدود) مصرف می‌شود. زیرا GHB خواب‌آلودگی در طول روز و اپیزودهای کاتالپسی را از طریق مکانیسم ناشناخته کاهش می‌دهد. پیش از آن که GHB باعث بروز آرام‌بخشی و کما شود، ایجاد سرخوشی نموده و تأثیراتی چون افزایش ادراکات حسی، احساسی نزدیکی اجتماعی و فراموشی را ایجاد می‌نماید. این ویژگی‌ها این دارو را به داروی رایج جهت مهمانی‌ها[7] تبدیل کرده است که تحت نام پرطمراق "اکستازی مایع[8]" یا داروی آزار جنسی[9] مشهور می‌باشد. همان طور که از آخرین نام این دارو نیز بر می‌آید، GHB جهت انجام اعمال تجاوزگرانه مورد استفاده قرار می‌گیرد چرا که دارو هیچ بویی ندارد و به خوبی در نوشیدنی‌ها، حل می‌شود. پس از آشامیدن به سرعت جذب شده و طی ۳۰-۲۰ دقیقه پس از مصرف ۲۰-۱۰mg/kg از آن، حداکثر سطوح پلاسمایی آن

1- Visual distortions
2- Depersonalization
3- Institue of medicine
4- Dornabinol
5- Nabilone
6- Gamma-hydroxybutyric acid
7- Clubdrug
8- Liquid ecstasy
9- Date rape drug یا Grievovs bodily harm

حاصل می‌شود. نیمه‌عمر حذفی آن ۳۰ دقیقه است.

اگر چه گیرنده‌های $GABA_B$ تقریباً بر سطح تمامی نورون‌های VTA موجود می‌باشند، ولی نورون‌های GABA نسبت به نورون‌های دوپامینرژیک دارای حساسیت بیشتری به GHB می‌باشند (شکل ۳-۳۲). این امر در $EC_{50}$sها، منعکس می‌گردد که در بین زیر گروه‌ها متفاوت می‌باشد و میزان تفاوت در تمایل اتصالی گیرنده‌های $GABA_B$ و کانال‌های پتاسیمی مسؤول هیپرپلاریزاسیون را مشخص می‌کند. از آنجایی که GHB، آگونیستی ضعیف می‌باشد، در غلظت‌هایی که معمولاً در موارد تفننی مصرف می‌شود، تنها نورون‌های GABA مهار می‌شوند. چنین تصویری احتمالاً توجیه‌کننده اثرات وادارکنندگی GHB و اساس اعتیادآوری این دارو می‌باشد. در دوزهای بالاتر، GHB نورون‌های دوپامینرژیک را نیز هیپرپلاریزه نموده و سرانجام رهایی دوپامین را تماماً مهار می‌کند. چنین اثرات مهاری در VTA، احتمالاً باعث خنثی نمودن اثرات تحریکی سایر داروهای اعتیادآور به VTA خواهد شد. احتمالاً به این علت است که از GHB به عنوان ترکیبی «ضد ولع مصرف[۱]» بهره گرفته می‌شود.

## LSD، مسکالین[۲]، پسیلوسیبین[۳]

LSD، مسکالین و پسیلوسیبین به طور معمول توهم‌زا، نامیده می‌شوند چرا که با ایجاد تغییراتی در سطح هوشیاری، فرد چیزهایی را حس می‌نماید که در واقع حضور ندارند. این داروها اغلب باعث تغییرات غیر قابل پیش‌بینی، علائم ادراکی شامل کژبینی‌های رنگی و شکل می‌شوند. تظاهرات شبه سایکوز (شخصیت‌زدایی، توهم، اختلال در ادراک زمان) موجب شده است تا برخی این داروها را در گروه مقلدهای سایکوز[۴] طبقه‌بندی نمایند. آن‌ها همچنین باعث ایجاد علائمی سوماتیک (سرگیجه، تهوع، پاراستزی و تاری دید) نیز می‌شوند. بسیاری از مصرف‌کنندگان گزارش نموده‌اند که حتی چندین سال پس از مواجهه با دارو نیز مجدداً اثرات ادراکی را تجربه نموده‌اند. داروهای توهم‌زا با اغلب داروهایی که در این فصل مورد بررسی قرار گرفته، متفاوت می‌باشند چرا که این داروها نه ایجاد وابستگی می‌نمایند و نه اعتیاد، هر چند مواجه مکرر باعث ایجاد تحمل به صورتی سریع می‌شود (که از آن با نام تاکی‌فیلاکسی[۵] نیز یاد می‌شود). از آنجایی که طی روش‌های خود تجویزی حیوانات، تمایلی به این داروها نشان نمی‌دهند، به نظر می‌رسد این داروها اثرات پاداش نداشته باشند. مطالعات بیشتر همچنین مؤید آن است که این داروها قادر به تحریک رهاسازی دوپامین نیز نمی‌باشند این خود تائیدی دیگر بر فرضیه‌ای است که اعتقاد دارد تنها داروهایی که سیستم دوپامینی مزولیمبیک را تحریک می‌نمایند، اعتیادآور هستند. در مقابل، داروهای توهم‌زا باعث افزایش رهایی گلوتامات در کورتکس می‌شوند که احتمالاً میزان ورودی‌های تحریکی آوران از گیرنده‌های پیش‌سیناپسی سروتونین (برای مثال $5\text{-}HT_{2A}$) در تالاموس را افزایش می‌دهد.

LSD، یک آلکالوئید ارگوت می‌باشد. پس از سنتز، برگه‌های کاغذ خشک‌کن و مکعب قند با محلول آمیخته می‌شوند و اجازه می‌دهند تا ترکیب خشک شود. به دنبال بلع LSD، اثرات سایکواکتیو، معمولاً پس از ۳۰ دقیقه بروز می‌یابد و ۱۲-۶ ساعت نیز به طول می‌انجامد. طی این دوران افراد قادر به قضاوت منطقی و درک خطراتی که آنها در معرض تصادف یا سایر جراحات قرار می‌دهد، ندارند.

در بزرگسالان، دوز معمول ۳۰mcg-۲۰ می‌باشد. LSD، نوروتوکسیک است و همچون سایر آلکالوئیدهای ارگوت ممکن است موجب انقباضات شدید رحمی و القاء سقط در زنان باردار شود (فصل ۱۶ را ببینید).

مولکول هدف LSD و سایر داروهای توهم‌زا، اغلب گیرنده‌های $5HT_{2A}$ می‌باشد. این گیرنده متصل به پروتئین Gq بوده و باعث تولید اینوزیتول تری‌فسفات ($IP_3$) و به موجب آن افزایش کلسیم داخل سلولی می‌شود. اگر چه اندیکاسیون‌های درمانی بسیاری جهت داروهای توهم‌زا و به ویژه LSD پیشنهاد شده است ولی تأثیر آن‌ها هرگز مشخص نشده است.

# داروهایی که با واسطه گیرنده‌های یونوتروپیک اثر می‌نمایند

## نیکوتین

### فارماکولوژی

براساس میزان افراد مبتلا، اعتیاد به نیکوتین نسبت به سایر انواع اعتیاد، بسیار بالاتر می‌باشد به طوری که در بعضی از کشورها این میزان به ۵۰ درصد بزرگسالان آن جامعه نیز می‌رسد. مواجه با نیکوتین، عمدتاً از طریق کشیدن تنباکو روی می‌دهد که سبب بسیاری از مرگ‌های قابل پیشگیری می‌باشد. همچنین مصرف

1- Craving
2- Mescaline
3- Psilocybin
4- Psychomimetics
5- Tachyphylaxis

طولانی مدت تنباکو جویدنی و استنشاقی[1] نیز اعتیادآور بوده است.

نیکوتین، آگونیست اختصاصی گیرنده نیکوتینی استیل کولین (nAChR) می‌باشد که به طور طبیعی به وسیله استیل کولین فعال می‌شود (فصل ۶ و ۷ را ببینید). از آنجایی که نیکوتین باعث افزایش قابلیت‌های شناختی ذهن می‌شود و همچنین بیماری آلزایمر نیز با فقدان نورون‌های رهاکننده استیل کولین هسته بازالیس مینرت[2] همراه بوده است، به نظر می‌رسد گیرنده‌های nACh نقش مهمی در ایجاد بسیاری از فرآیندهای شناختی ایفا نمایند. اثرات پاداش گونه نیکوتین با اثر بر گیرنده‌های nACh موجود بر نورون‌های دوپامینرژیک VTA روی می‌دهد. در حضور نیکوتین بر سطح انشعابات نورونی، دوپامین در هسته اکومبنس و کورتکس پره فرونتال رها می‌شود و بدین ترتیب مقدمات را جهت اعتیاد به نیکوتین فراهم می‌کند. تحقیقات اخیر منجر به شناسایی کانال‌هایی با ساختار $\alpha 4\beta 2$ به عنوان گیرنده‌های nACh در VTA شده است که جهت ایجاد اثرات پاداش نیکوتینی ضروری می‌باشند. این اظهارات برپایه شواهدی بوده که موش‌های دستکاری ژنتیکی فاقد زیر واحد b2، تمایل به مصرف نیکوتین نشان نداده‌اند و چنین قابلیتی با بازگرداندن زیر واحد b2 ناحیه VTA در محیط‌های آزمایشگاهی با بروز مجدد چنین تمایلی همراه بوده است. شواهد الکتروفیزلوژیک مؤید آن است که گیرنده nACh هومومر حاوی زیر واحدهای $\alpha 7$ نیز در ایجاد اثرات پاداش نیکوتین نقش دارد. این گیرنده‌ها عمدتاً بر انتهای سیناپسی انشعابات تحریکی آوران که به نورون‌های دوپامینرژیک منتهی می‌شود، موجود می‌باشند. این گیرنده‌ها، همچنین در تحریک آزادسازی دوپامین تحت تأثیر نیکوتین و ایجاد تغییراتی که نهایتاً منجر به اعتیاد می‌شود (به عنوان مثال تقویت طولانی مدت (LTP) ورودی‌های تحریکی) نقش دارند.

علائم سندرم ترک نیکوتین در مقایسه با اوپیوئیدها، خفیف‌تر می‌باشد و به صورت تحریک‌پذیری و بی‌خوابی بروز می‌یابد. نیکوتین جز داروها با اعتیادآوری بالا طبقه‌بندی می‌شود (خطر نسبی = ۴) و میزان نمود مجدد آن پس از انجام تلاش جهت ترک، نیز شایع می‌باشد.

### درمان

درمان اعتیاد به نیکوتین، استفاده از تجویز خود نیکوتین به روش‌هایی که آرام‌تر جذب شود و استفاده از داروهای متعدد دیگر می‌باشد. نیکوتین از طریق مصرف جویدنی، استنشاقی یا از طریق چسب‌های پوستی که به آرامی باعث رهایی نیکوتین می‌شوند، می‌تواند جایگزین نیکوتین سیگار شود، بدین ترتیب سرعت فارماکوکینتیک آهسته‌تر شده و همچنین بسیاری مواد سمی دیگری که در دود سیگار موجود می‌باشد، حذف می‌شوند. اخیراً دو آگونیست نسبی با اثر بر گیرنده‌های nAch حاوی $\alpha 4\beta 2$ شناسایی شده‌اند، **سیتیزین**[3] عصاره گیاهی و مشتق صناعی آن، **وارنی‌کلین**[4]. هر دو با اشغال گیرنده‌های nAch بر سطح نورون‌های دوپامینرژیک موجود در VTA عمل می‌کنند و در نتیجه مانع بروز اثرات نیکوتین می‌شوند. وارنی‌کلین ممکن است توانایی رانندگی را مختل کند و همچنین با افزایش افکار خودکشی نیز همراهی داشته است. مصرف داروی ضدافسردگی **بوپروپیون** جهت درمان‌های ترک سیگار تایید شده است. مؤثرترین اثرات دارو زمانی خواهد بود که رفتاردرمانی توأم نیز صورت بپذیرد.

در بسیاری از کشورها جهت کاستن آلودگی محیطی، استعمال دخانیات در مکان‌های عمومی، منع شده است. چنین اقداماتی نه تنها باعث کاستن سیگارکشیدن ثانویه و تأثیرات دود سیگار بر فرد دیگر می‌شود بلکه از میزان خطر عود مجدد سیگارکشیدن در فردی که اقدام به ترک دخانیات کرده نیز می‌شود.

## بنزودیازپین‌ها

بنزودیازپین‌ها به وفور، جهت کم‌کردن اضطراب و همچنین به‌عنوان دارو خواب‌آور، تجویز می‌شوند. خطر سوءمصرف این ترکیبات کم است به طوری که برآیند به سوی تأثیرات مفید این داروها می‌باشد. بنزودیازپین‌ها ازسوی بعضی از افراد به علت اثرات سرخوشی‌آور مورد سؤمصرف قرار می‌گیرند ولی چنین سوءمصرفی اغلب با سوءمصرف داروهای دیگر همراه می‌باشد. به‌عنوان مثال جهت کاهش اضطراب طی دوران ترک اوپیوئیدها.

**باربیتورات‌ها**، که نسبت به بنزودیازپین‌ها قدیمی‌تر می‌باشند، به عنوان شایع‌ترین داروی مورد سوءمصرف برای اثرات آرام‌بخشی خواب‌آوری (پس از اتانول) مطرح بوده‌اند. از آنجایی که امروزه این داروها به ندرت در بیماران سرپایی تجویز می‌شود، چنین مشکلی نیز نسبت به گذشته به میزان زیادی کاهش یافته است حال آن که فروش خیابانی باربیتورات‌ها،

1- Snuff
2- Nucleus basalis of meynert
3- Cytisine
4- Varenicline

همچنان ادامه دارد. درمان‌های ترک اعتیاد به باربیتورات‌ها مشابه بنزودیازپین‌ها می‌باشد.

با وجود آن که میزان وابستگی به بنزودیازپین‌ها، بسیار شایع می‌باشد، احتمالاً تشخیص اعتیاد اغلب ناکام می‌ماند. علائم سندرم ترک بنزودیازپین‌ها، طی چند روز پس از قطع مصرف بروز می‌نمایند که این میزان به نیمه عمر حذف دارو نیز وابسته می‌باشد. از جمله علائم می‌توان به تحریک‌پذیری، بی‌خوابی، تنفر از نور و صدا، افسردگی، دردهای عضلانی و حتی تشنج، اشاره نمود. معمولاً این علائم به تدریج طی ۱ تا ۲ هفته فروکش می‌نمایند.

بنزودیازپین‌ها، تنظیم‌کننده‌های مثبت گیرنده $GABA_A$ می‌باشند که هم باعث افزایش هدایت از خلال کانال شده و هم باعث افزایش احتمال بازبودن کانال می‌شوند. این گیرنده‌ها، ساختارهایی پنتامریک حاوی زیر واحدهای $\alpha$ $\beta$ و $\gamma$ می‌باشند (فصل ۲۲ را ببینید). گیرنده‌های GABA موجود بر سطح نورون‌های دوپامینرژیک VTA، فاقد زیر واحد $\alpha1$ زیر واحد ایزوفرم موجود در نزدیکی نورون‌های GABA (مثلاً نورون‌های بینابینی)، می‌باشند. به دلیل همین تفاوت جریان واحد سیناپسی در نورون‌های بینابینی بیش از نورون‌های دوپامینی بوده و هنگامی که این تفاوت با بنزودیازپین‌ها تقویت شود. نورون‌های بینابینی خاموش می‌شوند. $GABA_A$ به صورت طولانی مدت ترشح نمی‌شود و بنزودیازپین‌ها اثرت خود بر نورون‌های دوپامینرژیک را از دست می‌دهند. که سبب اختلال در مهار نورون‌های دوپامینی و اثرات پاداشگری بنزودیازپین (که با گیرنده‌های $GABA_A$ بیان شده در نورون‌های VTA واسطه‌گری می‌شود) می‌شود. گیرنده‌های $\alpha5$ جهت ایجاد تحمل نسبت به اثرات آرام‌بخش بنزودیازپین‌ها، ضروری می‌باشند و مطالعات انسانی انجام شده ارتباطی میان گیرنده‌های حاوی $\alpha2\beta3$ با میزان وابستگی به الکل را نشان داده است. (گیرنده‌های $GABA_A$، همچنین مولکول هدف الکل نیز می‌باشند، ادامه بحث را ببینید). در مجموع آن که گیرنده‌های $GABA_A$ با ترکیب زیر واحدی خاص موجب بروز اثرات ویژه‌ای همچنین اثرات درمانی، وابستگی و در مواجهه طولانی مدت اعتیاد می‌شوند. با گسترش ترکیبات انتخابی $\alpha1$ که هم اکنون در حال سپری کردن کارآزمایی‌ها و بررسی‌ها بوده و هنوز جهت مصرف در انسان به تأیید نرسیده‌اند و با توجه به اینکه این ترکیبات سبب القاء اعتیاد نمی‌شوند لذا ممکن است در آینده در درمان اختلالات اضطرابی به کار روند.

## الکل

الکل (اتانول، فصل ۲۳ را ببینید)، به طور روزمره توسط اغلب ساکنین کشورهای غربی مصرف می‌شود. اگر چه تنها درصد کمی از افراد به این ماده وابسته یا معتاد می‌شوند ولی سؤمصرف الکل یکی از مشکلات جدی بهداشت عمومی می‌باشد چرا که با بروز بسیاری از بیماری‌ها، همراهی دارد.

### فارماکولوژی

فارماکولوژی الکل پیچیده می‌باشد و هیچ گاه تنها یک گیرنده واسطه اثرات این ماده نمی‌باشد. الکل بسیاری از گیرنده‌های $GABA_A$، کانال‌های Kir3/GIRK، باز برداشت آدنوزین (از خلال ناقل نوکلئوزیدی توازنی[1])، گیرنده‌های گلیسین، گیرنده‌های NMDA و $5\text{-}HT_3$ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همه این کانال‌ها به استثنای ENT1، گیرنده‌های مزولیمبیک یا کانال‌های یونی می‌باشند. هنوز آشکار نمی‌باشد که کدام یک از این گیرنده‌ها مسوول افزایش دوپامین در سیستم پاداش مزولیمبیک می‌باشند. احتمالاً مهار ENT1 مسؤول چنین اثرات پاداشی نمی‌باشد (موش‌های فاقد $ENT_1$، مقادیر بیشتری الکل نسبت به گروه کنترل می‌نوشیدند) اما به نظر می‌رسد تجمع آدنوزین و تحریک گیرنده‌های آدنوزین $A_2$ و افزایش سیگنال‌های CREB در ایجاد وابستگی به الکل، دخیل باشند.

۶ تا ۱۲ ساعت پس از قطع نوشیدن الکل، وابستگی به صورت بروز علائم سندرم ترک از جمله لرزش (اغلب در دست‌ها)، تهوع و استفراغ، افزایش تعریق، سراسیمگی و اضطراب خود را در افراد بسیار الکلیک نشان می‌دهد. سپس طی ۱۲ تا ۲۴ پس از قطع مصرف الکل ممکن است در بعضی از افراد برخی توهمات بینایی، لمسی و شنواسی نیز روی می‌دهد. پس از گذشت ۲۴ تا ۴۸ ساعت خطر ایجاد تشنج وجود دارد. در نهایت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از ترک الکل احتمال ایجاد دلیریوم ترمنس[2] افزایش می‌یابد. در این وضعیت فرد دچار توهمات است، آگاهی به محیط اطرافش ندارد و تا حدودی ناپایداری‌های اتونوم نیز در این مرحله روی می‌دهند. دلیریوم ترمنس با میزان ۱۵-۵ درصد مرگ و میر همراه می‌باشد.

### درمان

درمان ترک الکل، حمایتی است و بر استفاده از داروهای

1- Equilibrative nucleoside transporter(ENT)

2- Delirium tremens

بنزودیازپین از جمله اکسازپام، لورازپام که نسبت به سایر بنزودیازپین‌ها کمتر به متابولیسم کبدی وابسته می‌باشند، تأکید دارد. در بیمارانی که میزان عملکرد کبدی کافی باشد، تجویز بنزودیازپین‌های طولانی اثر همچون کلرودیازپوکساید ارجح می‌باشد. همچون درمان سایر موارد سوءمصرف دارویی در این جا نیز به کارگیری رویکردهای روانی ـ اجتماعی از اهمیت بسزایی در این بیماران برخوردار می‌باشد. این مطلب در مورد الکل از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد چرا که الکل در بسیاری مواقع در دسترس می‌باشد.

با وجود به کارگیری ترکیبات و رویکردهای مختلف، درمان فارماکولوژیک اعتیاد به الکل، همچنان با محدودیت‌هایی روبرو می‌باشد. روش درمان در فصل ۲۳ مورد بحث قرار گرفته است.

## کتامین و فن‌سیکلیدین (PCP)

کتامین[1] و فن‌سیکلیدین[2] (PCP)، به عنوان داروهای بی‌هوشی عمومی تولید شدند (فصل ۲۵ را ببینید) اما تنها کتامین در حال حاضر دارای چنین کاربردی می‌باشد. هر دوی این داروها امروزه در گروه داروهای مهمانی[3] طبقه‌بندی می‌شوند و تحت نام "گرد فرشته"[4]، "Hog" و "Special K" فروخته می‌شوند. این اثرات ناشی از تأثیر وابسته به مصرف آنتاگونیستی غیر رقابتی این داروها بر گیرنده NMDA می‌باشد. از دیگر اثرات این داروها می‌توان به ایجاد کابوس‌ها، خواب‌ها و یا توهمات حین جراحی و ناشی از بیهوشی با این ترکیبات اشاره نمود. کتامین و PCP در شکل خالص به صورت پودرهای کریستالی سفید می‌باشند ولی در فروش خیابانی معمولاً به صورت مایع، کپسول، قرصی که قابل خوردن، تزریق و حتی دودکردن نیز می‌باشد، عرضه می‌گردد. اثرات روانی معمولاً حدود ۱ ساعت به طول می‌انجامد و همچنین شامل افزایش فشارخون، اختلال عملکرد حافظه و تغییرات بینایی نیز می‌باشد. مصرف دوزهای بالای این داروها باعث ایجاد حس ناخوشایند خروج از بدن و نزدیکی به مرگ می‌شود. اگر چه کتامین و فن‌سیکلیدین باعث ایجاد وابستگی و اعتیاد نمی‌شوند (خطر نسبی = ۱)، ولی مواجه طولانی مدت به ویژه در مورد PCP منجر به سایکوزهای طولانی و تا حدی شبیه به اسکیزوفرنی می‌گردد که ممکن است تا مدت‌ها پس از قطع دارو ادامه یابد. جالب این است که تجویز وریدی کتامین می‌تواند دوزهای افسردگی را ظرف مدت چند ساعت نابود کند (فصل ۳۰ را ببینید) که در تضاد قدرتمندی با مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین و سایر ضدافسردگی‌ها است (که چند طول می‌کشد تا اثرات آن را ببینیم). مکانیسم ضد افسردگی آن به نظر آنتاگونیزم گیرنده NMDA بوده که سبب درگیری مسیر پایین‌دست mTOR و سایر گیرنده‌های گلوتاماتی می‌شود. محدودیت این روش این است که آن گذرا است که حتی ظرف چند روز با تجویزهای مکرر نیز اثرات آن کاهش می‌یابد.

## داروهای استنشاقی

سوءمصرف مواد استنشاقی[5]، به مواجهه تفننی با بخارهای شیمیایی همچون نیترات‌ها، کتون‌ها و هیدروکربن‌های آلیفاتیک و آروماتیک، اطلاق می‌شود. این ترکیبات از اجزاء بسیاری از محصولات خانگی و صنعتی می‌باشد و توسط بالا کشیدن ازطریق بینی[6] و مکش ازطریق دهان[7] و ازطریق کیسه[8] می‌باشد. بالاکشیدن ازطریق بینی ویژه استنشاق مواد در فضایی باز می‌باشد. مکش ازطریق دهان ازطریق آغشته‌کردن پارچه‌ای با ماده‌ای فرار قبل از استنشاق و روش کیسه‌ای به‌صورت تنفس در کیسه‌ای پلاستیکی یا کاغذی حاوی بخارات ماده مورد نظر می‌باشد. معمولاً ابتدا از روش بالاکشیدن از طریق بینی، مبادرت به استنشاق این مواد می‌نمایند که در نهایت به روش‌های مکش‌دهانی و یا از طریق کیسه منتهی می‌شود. سوء مصرف استنشاقی معمولاً در میان کودکان و جوانان شایع می‌باشد.

مکانیسم اثر قطعی این مواد فرار، همچنان ناشناخته می‌باشد. در بعضی از افرادی اختلال عملکرد گیرنده‌های یونوتروپیک وکانال‌های یونی موجود در سیستم اعصاب مرکزی مطرح شده است. به عنوان مثال اکسید نیترو، با اتصال به گیرنده‌های NMDA باعث افزایش عملکرد گیرنده‌های $GSBA_A$ می‌شود. اغلب داروهای استنشاقی باعث ایجاد سرخوشی و افزایش تحریک‌پذیری VTA می‌شوند که احتمالاً مسبب خطرات اعتیادآور این ترکیبات می‌باشد. سایر مواد از جمله آمیل نیتریت[9] (popper)، عمدتاً باعث شل‌شدن عضلات صاف و افزایش نعوظ می‌شود ولی داروهایی اعتیادآور نمی‌باشند. مواجه طولانی مدت با هیدروکربن‌های آروماتیک (مانند بنزن و تولوئن) باعث ایجاد اثرات سمی در بسیاری از ارگان‌ها از جمله اختلال ماده سفید عصبی در دستگاه اعصاب مرکزی می‌شوند. درمان موارد مسمومیت به کارگیری روش‌های حمایتی می‌باشد.

1- Ketamine
2- Phencyclidin
3- Club drugs
4- Club drugs
5- Inhalants
6- Sniffing
7- Huffing
8- Bagging
9- Amyl nitrite

# داروهایی که به ناقلین آمین‌های بیوژنیک متصل می‌شوند

## کوکائین

در دهه اخیر، میزان سؤمصرف کوکائین[1] به سرعت افزایش یافته است و امروزه به صورت مشکل جدی سلامت در سراسر دنیا در آمده است. کوکائین بسیار اعتیادآور است (خطر نسبی = ۵) و مصرف آن باعث ایجاد عوارض بسیاری می‌شود.

کوکائین، یک آلکالوئید است که در برگ‌های اریتروکسیلون کوکا[2] که گیاه بومی نواحی آند می‌باشد، یافت می‌شود. برای بیش از ۱۰۰ سال، این دارو تنها جهت مصارف درمانی، عمدتاً در بیهوشی موضعی و افتالموژی کاربرد داشته است. زیگوید فروید، اولین بار پیشنهاد کرد که می‌توان از این دارو جهت درمان افسردگی و وابستگی به الکل استفاده نمود ولی این پیشنهاد به سرعت باعث پیدایش اعتیاد به این دارو گردید.

هیدروکلراید کوکائین، نمکی محلول در آب است که هم قابل تزریق می‌باشد و هم از توانایی جذب از خلال بسیاری از غشاها برخوردار است (مانند بالا کشیدن از طریق بینی). حرارت‌دادن محلول آلکالین آن باعث تبدیل آن به باز آزاد می‌شود که "Crack Cocaine" نام دارد و قابل دودکردن[3] می‌باشد. Crack cocain استنشاقی نیز به سرعت توسط ریه‌ها جذب شده و از آنجا نیز سریعاً وارد مغز شده و بثورات پابرجایی ایجاد می‌کند.

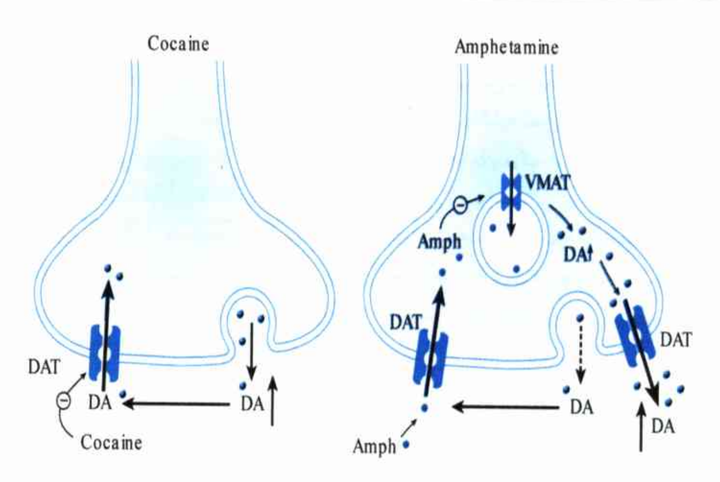
در سیستم اعصاب محیطی، کوکائین، کانال‌های سدیمی وابسته به ولتاژ را مهار نموده و بدین ترتیب از ایجاد و هدایت پتانسیل‌های عمل ممانعت می‌کند (فصل ۲۶ را ببینید). با این وجود به نظر می‌رسد این تأثیر مسؤول اثرات حاد پاداش‌آور و اعتیادآور این داروها نباشد. کوکائین در دستگاه اعصاب مرکزی، باعث بلوک بازبرداشت دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین از طریق ناقلین آنها می‌گردد. بلوک **ناقل دوپامین (DAT)** باعث افزایش غلظت دوپامین در هسته اکومبنس شده و موجب بروز اثرات پاداش کوکائین می‌شود (شکل ۴-۳۲). در واقع، اثرات پاداشی کوکائین در موش‌های دارای DAT حساس به کوکائین خاتمه می‌یابند. همچنین مهار ناقل نوراپی‌نفرین (NET) نیز باعث افزایش فعالیت سمپاتیک شده که به دنبال آن فشارخون افزایش یافته، تاکی‌کاردی و اغلب آریتمی‌های بطنی ایجاد می‌شود. افراد معمولاً بی‌اشتها و بیش فعال هستند و میزان خواب کمی دارند. کوکائین خطر خونریزی‌های داخل مغزی انفارکتوس‌های قلبی و تشنج‌ها را افزایش می‌دهد. مصرف بیش از حد کوکائین منجر به هیپرترمی، کما و مرگ می‌گردد. در دهه ۱۹۷۰ هنگامی که کراک ـ کوکائین در ایالات متحده آمریکا وارد شد. پیشنهاد شد که این دارو برای جنین‌ها، با مصرف در مادران، مضر است. واژه کودک‌کراکسی (crack-baby) جهت تشریح سندرم خاص نوزادان تازه متولدشده و مادرانی که مواجهه زیادی با این ماده داشته‌اند، استفاده می‌شود. پیگیری آن کودکان، که حالا بزرگ شده‌اند، اثرات دارو بر فعالیت‌های شناختی را تأیید نمی‌کند. علاوه بر این در این جمعیت‌های مصرف‌کننده درصد مصرف‌کنندگان دارو در گروه کنترل از لحاظ اجتماعی ـ اقتصادی قابل مقایسه بود.

افرادی که مستعد باشند حتی پس از چند مواجه کوتاه هم ممکن است به این دارو وابسته و معتاد شوند. هر چند علائمی ناشی سندرم ترک نیز گزارش شده است اما این علائم همچون علائم ناشی از ترک اوپیوئیدها شدید نمی‌باشد. احتمال ایجاد تحمل وجود دارد ولی در بعضی از افراد تحمل معکوس[4] ایجاد می‌شود، بدین معنی که فرد نسبت به دوزهای کم کوکائین حساس می‌شود. چنین حساس‌شدن رفتاری احتمالاً تا حدی وابسته به زمینه می‌باشد. ولع مصرف کوکائین بسیار زیاد است و مسوول بسیاری از موارد شکست در درمان می‌باشد. تاکنون هیچ آنتاگونیستی برای کوکائین شناخته شده نمی‌باشد و درمان موارد مسمومیت تنها حمایتی می‌باشد. شناخت راهکارهای درمانی جهت اعتیاد به کوکائین امروزه در اولویت اول قرار دارد.

## آمفتامین‌ها

آمفتامین‌ها، گروهی از داروهای صناعی هستند که با مشابه داروهای سمپاتومیتمیک غیرمستقیم، باعث رهایی آمین‌های بیوژنیک اندوژن همچون دوپامین و نور آدرنالین می‌شوند (فصول ۶ و ۹ را ببینید). آمفتامین، مت‌آمفتامین و بسیاری از این مشتقات اثرات خود را با خنثی‌کردن ناقلین آمین‌های بیوژنیک در سطح غشای پلاسمایی، اعمال می‌نمایند. آمفتامین‌ها، سوبسترای این ناقلین بوده و وارد سلول می‌شوند (شکل ۴-۳۲). در داخل سلول با ناقلین وزیکول‌های مونوآمین (VMAT، شکل ۶-۴ را ببینید) تداخل نموده و باعث رهاسازی نوروترانسمیترها از وزیکول می‌شوند. در نتیجه به تدریج میزان دوپامین (یا سایر ترانسمیترهای آمینی) در سیتوپلاسم افزایش می‌یابد، تا حدی

1- Cocaine
2- Erythroxylon coca
3- Smok
4- Reverse tolerance




**شکل ۴-۳۲.** مکانیسم عمل کوکائین و آمفتامین بر پایانه‌های سیناپسی نورون‌های دوپامینی (DA) **چپ:** کوکائین ناقل دوپامین (DAT) را مهار می‌کند و باعث کاهش کلیرانس DA از شکاف سیناپسی شده و غلظت DA خارج سلولی را افزایش می‌دهد. **راست:** از آنجایی که آمفتامین (Amph)، پیش ماده DAT می‌باشد، به صورت رقابتی ناقل DA را مهار می‌کند. علاوه بر این، آمفتامین با ناقل وزیکولی مونوآمین (VMAT) تداخل نموده و مانع پرشدن وزیکول سیناپسی می‌گردد. در نتیجه، وزیکول‌ها شکافته شده و غلظت سیتوپلاسمی DA افزایش می‌یابد. این امر باعث معکوس‌شدن جهت DAT شده و به شدت باعث آزادسازی DA غیر وزیکولی و در نتیجه افزایش غلظت DA خارج سلولی می‌شود.

که با معکوس نمودن ناقل DAT از غشا، وارد فضای سیناپسی می‌شود. در نتیجه این امر، رهاسازی طبیعی وزیکول‌های دوپامینی کاهش می‌یابد (چرا که وزیکول‌های سیناپسی حاوی مقادیر کمتری از ترانسمیتر می‌باشند) و رهاسازی غیروزیکولی افزایش می‌یابد. مکانیسم‌های مشابهی در مورد سایر آمین‌های بیوژنیک نیز متصور می‌باشد (نوراپی‌نفرین و سروتونین).

علاوه بر GHB و اکستازی، آمفتامین‌ها نیز به عنوان "داروهای مهمانی" شناخته شده می‌باشند چرا که به وفور در چنین مهمانی‌هایی مصرف می‌شوند. این ترکیبات اغلب در آزمایشگاه‌هایی مخفی تولید می‌شوند و لذا تشخیص فرمول شیمیایی دقیق آنها امکان‌پذیر نمی‌باشد. تفاوت اصلی آن‌ها با اکستازی عمدتاً در زمینه مصرف می‌باشد. تجویز داخل وریدی و اعتیاد "hard core" با آمفتامین‌ها به ویژه مت‌آمفتامین شایع‌تر می‌باشد. در مجموع، آمفتامین‌ها باعث افزایش سطوح کاته‌کولامینی و افزایش برانگیختگی و کاهش خواب می‌شوند ولی ممکن است باعث بروز حرکات غیرطبیعی و تسریع اپی‌زودهای سایکوز نیز شوند. انتقالات سروتونینی احتمالاً در ایجاد اثرات توهم‌زا و ضداشتها نیز همچون هیپرترمی ناشی از آمفتامین‌ها دخیل می‌باشند.

برخلاف بسیاری از داروهای مورد سوءمصرف، آمفتامین‌ها دارای اثرات سمی بر سلول‌های عصبی می‌باشند. مکانیسم قطعی آن مشخص نمی‌باشد ولی میزان آن اثرات سمی عصبی به تأثیر گیرنده‌های NMDA بستگی دارد و عمدتاً نورون‌های دوپامینرژیک و سروتونرژیک را گرفتار می‌نماید.

آمفتامین‌ها اغلب در ابتدا به صورت قرص مورد سوءمصرف قرار می‌گیرند ولی ممکن است به روش دودکردن (Smoking) یا تزریقی نیز مصرف شوند. معمولاً مصرف‌کنندگان قهار بسیار سریع به روش‌های تزریقی روی می‌آورند. طی چند ساعت پس از خوردن قرص‌های آمفتامین، اثرات کاهش هوشیاری، ایجاد سرخوشی، سراسیمگی و گیجی حاصل می‌شود. ممکن است عوارضی چون سست‌شدن و پودرشدن دندان‌ها[1] و برافروختگی پوستی حاصل شود. بعضی از ترکیبات (مانند مت‌آمفتامین) دارای اثرات کمی بر میزان ضربان قلب می‌باشند حال آن که دوزهای بالای این مواد باعث تاکی‌کاردی و اختلال ریتم قلبی می‌شود. بحران فشارخون و انقباض عروقی ممکن است باعث بروز سکته‌های مغزی گردد گسترش HIV و عفونت‌های هپاتیت ارتباط زیادی با استفاده از سوزن‌های تزریق مشترک بین مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین داشته است.

استفاده طولانی مدت، آمفتامین باعث ایجاد تحمل و

1- Broxism

افزایش دوز مورد نیاز می‌شود. علائم سندرم ترک به صورت احساس کسالت، خواب‌آلودگی (در مواردی بی‌خوابی) و تحریک‌پذیری عمومی می‌باشد.

## اکستازی (MDMA)

اکستازی[1] نام یک گروه دارویی است که شامل گروه مَتنوعی از مشتقات شبه آمفتامینی متیلن دی‌اکسی مت‌آمفتامین[2] (MDMA) می‌باشند. MDMA نخستین بار جهت درمانی اقسامی از اختلالات سایکوتیک به کار گرفته شد ولی به اثرات مفیدی منجر نشد. احتمالاً چنین اثراتی شگفتی‌آور نخواهد بود چراکه عمده اثر اکستازی ایجاد صمیمت و همدردی بدون آسیب به ظرفیت‌های روشنفکری می‌باشد. امروزه NDMA و بسیاری از مشتقات آن در مقادیر کم در آزمایشگاه‌های مخفیانه تولید می‌شوند و در مهمانی‌ها و ... به صورت خوراکی به فروش می‌رسند. اکستازی نمونه اصلی این داروهای طراحی شده است و به میزان زیادی مشهور می‌باشد.

مشابه آمفتامین‌ها، MDMA نیز با معکوس‌کردن عمل ناقلین آمین‌های بیوژنیک باعث رهاسازی آنها می‌گردد. تمایل ترجیحی آن نسبت به **ناقلین سروتونین (SERT)** می‌باشد و به همین جهت باعث افزایش غلظت سروتونین خارج سلولی می‌شود. این رهاسازی به قدری زیاد است که در مدت ۲۴ ساعت پس از تجویز یک دوز خوراکی، تقریباً تمامی ذخایر داخل سلولی تخلیه می‌شود. با تجویز مکرر، تخلیه سروتونین دائمی می‌شود که احتمالاً در ایجاد سمیت عصبی دخیل می‌باشد. با وجود آن که دلایل مستقیمی که براساس مدل‌های حیوانی سمیت عصبی به دست آمده، چندان محکم نمی‌باشد ولی مطالعات بسیاری اختلالات شناختی طولانی مدتی را در مصرف‌کنندگان قهار MDMA ذکر کرده‌اند.

در مقابل به نظر می‌رسد MDMA دارای چندین عارضه حاد، به ویژه هیپرترمی می‌باشد که همراه با دهیدراتاسیون (به طور مثال ناشی از رقص در تمام طول شب) می‌تواند کشنده باشد. از سایر عوارض می‌توان به سندرم سروتونین (تغییرات وضعیت ذهنی، بیش فعالی اتونوم و ناهنجاری‌های عصبی - عضلانی) (فصل ۱۶ را ببینید) و تشنج اشاره نمود. در پی هشدارهایی که در رابطه با مصرف MDMA داده شده است، بسیاری از مصرف‌کنندگان اقدام به نوشیدن مقادیر زیادی آب نموده‌اند که با ایجاد مسمومیت ناشی آب باعث هیپوناترمی شدید، تشنج و مرگ شده است.

علائم سندرم ترک با افت خلق نمود پیدا می‌کند: از جمله این علائم می‌توان به افسردگی که بیش از چند هفته به طول می‌انجامد، اشاره نمود. همچنین گزارشاتی از افزایش پرخاشگری طی دوره‌های ترک در مصرف‌کنندگان طولانی مدت MDMA گزارش شده است.

در مجموع، اگر چه شواهد مبنی بر آسیب غیرقابل برگشت مغزی ناکافی می‌باشد ولی به نظر می‌رسد حتی مصرف گهگاهی و تفننی MDMA نیز خالی از خطر نباشد.

## ■ فارماکولوژی بالینی وابستگی و اعتیاد

تا به امروز هیچ درمان فارماکولوژیکی به تنهایی (حتی همراه با دخالت‌های رفتاری) به گونه‌ای مؤثر به حذف اعتیاد منجر نشده است. این بدان معنی نیست که اعتیاد غیرقابل برگشت می‌باشد. بی‌شک اقدامات درمانی در هر مرحله‌ای از بیماری مفید خواهد بود. این امر به‌ویژه در مورد مصرف دوزهای بالای صادق می‌باشد که تأثیر داروها حیات‌بخش می‌باشد. آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی و بنزودیازپینی تنها آگونیست‌هایی هستند که در این زمینه مورد تأیید FDA قرار گرفته‌اند.

اقدامات درمانی همچنین باعث تخفیف علائم سندرم ترک، به ویژه پس از مواجه با اوپیوئیدها، می‌شوند. با این فرض که سندرم ترک حداقل تا حدی بیانگر افزایش فعالیت سیستم آدرنرژیک مرکزی می‌باشد، آگونیست آدرنرژیک $\alpha_2$ کلونیدین (همچنین به عنوان داروی ضد فشارخون با اثرات مرکزی نیز کاربرد دارد، فصل ۱۱ را ببینید)، با موفقیت جهت تسکین علائم سندرم ترک به کار گرفته شده است. امروزه اکثر پزشکان جهت رژیم‌های ترک اعتیاد از قطع آهسته تجویز اوپیوئیدی‌ها طولانی اثر، بهره می‌گیرند.

یک روش درمانی بسیار پذیرفته شده نیز جایگزینی دارویی اگونیستی، قابل دسترس و قانونی با اثر بر گیرنده‌های داروی مورد سوءمصرف می‌باشد. چنین رویکردی در مورد اوپیوئیدها و نیکوتین به تایید رسیده است. به عنوان مثال معتادان به هروئین جهت جایگزینی از متادون استفاده می‌نمایند. معتادان به نیکوتین از چسب‌های پوستی حاوی نیکوتین جهت جایگزینی بهره می‌گیرند. در مجموع یک دارو با سرعت تأثیر بالا با داروی دیگری که آهسته‌تر اثر نموده یا آهسته‌تر جذب می‌شود، جایگزین می‌گردد. چنین رژیم‌های درمانی جایگزینی، به نحو

---

1- Ecstasy
2- Methylenedioxymethamphetamine

مؤثری باعث کاهش عوارض بهداشتی جانبی همچون کاهش جنایت‌های ناشی از مواد مخدر و پذیرش اجتماعی بهتر فرد شده است. در صورت تداوم وابستگی، می‌توان همراه با مداخلات رفتار درمانی بیمار را تشویق نمود تا به تدریج دوزدارو را کاهش داده و دارو را ترک نماید.

بزرگ‌ترین چالش درمانی، درمان خود اعتیاد می‌باشد. رویکردهای بسیاری به کار گرفته شده و همگی در حال طی‌کردن مراحل آزمایشی می‌باشند. یک رویکرد، کاهش میزان ولع مصرف با واسطه درمان فارماکولوژیک می‌باشد. **نالتروکسان**، آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ و آگونیست نسبی جهت درمان اعتیاد اوپیوئیدها و الکل به تأیید FDA رسیده است. اثرات این دارو کم می‌باشد و احتمالاً باعث تعدیل سیستم‌های اوپیوئیدی درون‌زاد می‌شود.

اخیراً، اقدامات درمانی با بسیاری از داروها، از جمله آگونیست‌هایی با تمایل بالا به گیرنده $GABA_B$ مانند **بکلوفن** انجام شده است که نتایج، مؤید کاهش قابل توجه ولع مصرف بوده است. چنین اثری احتمالاً ناشی از مهار نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه VTA می‌باشد که طی تجویز دوزهای خوراکی بکلوفن نیز حاصل می‌شود. این امر از تمایل بالای این دارو به گیرنده‌های $GABA_B$ دلالت دارد.

**ریمونابانت**[1]، یا آگونیست معکوس کننده $CB_1$ می‌باشد که مانند یک آنتاگونیست کانابینوئید عمل می‌کند. در ابتدا برای ترک سیگار و تسهیل کاهش وزن، کشف شد. به دلیل عوارض جانبی رایج آن که اغلب افسردگی حاد و خطر بروز خودکشی می‌باشد لذا در شرایط بالینی استفاده چندانی ندارد. این به همراه رژیم غذایی و ورزش برای بیمارانی که شاخص توده بدنی آنها بیش از $۳۰ kg/m^2$ ($۲۷ kg/m^2$ در صورت همراهی با عومل خطر نظیر دیابت نوع ۲ یا دیس‌لیپیدمی) است، بکار می‌رود. با اینکه یک مطالعه بزرگ که اخیراً انجام شده، تأیید کرد که ریمونابانت برای ترک سیگار و پیشگیری از افزایش وزن در سیگاری‌هایی که ترک می‌کنند، مفید است، اما این کاربرد هنوز اثبات نشده است. در حالی که مکانیسم سلولی ریمونابانت همچنان نامشخص است. اطلاعات موجود در جوندگان به‌طور مشخصی بیانگر این است که این ترکیب می‌تواند تجویز به خود را در حیوانات وابسته به داروهای مخدر کاهش دهد.

## پاسخ مطالعه مورد

آقای V تمام معیارهای اعتیاد را دارا می‌باشد. زیرا علیرغم اثرات زیان‌بار بر شغل وی همچنان وابسته به الکل بوده و پایان بخشیدن به مصرف آن سبب بروز سندرم قطع مصرف (تحریک‌پذیری، توهم، ترمور، تشنج) می‌شود. سوءاستفاده وی از دارو در اواخر نوجوانی به عنوان یک دوره بحرانی معرفی می‌شود. این بیمار همچنان نشان می‌دهد که چطور وی از داروهای مختلفی سوءاستفاده می‌کند (برای مثال کانابینوئیدها، یا الکل جهت آرام‌بخشی پس از مصرف کوکائین) تا عوارض جانبی سایر داروها را کاهش دهد.

1- Rimonabant

خلاصه: داروهای مورد مصرف در درمان وابستگی و اعتیاد

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **آنتاگونیست گیرنده اوپیوئیدی** | | | | |
| • نالوکسان | آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده اوپیوئیدی | بازگرداندن اثرات حاد اوپیوئیدها، منجر به اثرات شدید سندرم ترک می‌شود | مسمومیت با اوپیوئیدها | اثرات بسیار کوتاهتر از مورفین (۲-۱ ساعت)، بنابراین تزریقات بسیاری نیاز می‌باشد. |
| • نالتروکسان | آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی | مهار اثرات واضح اوپیوئیدی | درمان الکلیسم، و اعتیاد به اوپیوئیدها | نیمه عمر حدود ۱۰ ساعت دارد (خوارکی) ۵ تا ۱۰ روز در تزریق به صورت depot |
| **اوپیوئید صناعی** | | | | |
| • متادون | آگونیست آهسته‌اثر گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ | اثرات حاد مشابه مرفین (متن را ببینید) | جانشین درمانی در موارد اعتیاد به اوپیوئیدها | فراهمی‌زیستی بالای خوراکی، نیمه عمر بالا که در افراد مختلف متغیر است حدود ۱۳۰-۴ ساعت). سمیت: تضعیف تنفس، میوز تحمل، وابستگی و علایم ترک |
| **آگونیست نسبی گیرنده اوپیوئیدی** | | | | |
| • بوپرنورفین | آگونیست نسبی گیرنده اوپیوئیدی $\mu$ | اثرات پاداش سیگارکشیدن را از بین می‌برد و آگاهی به رنگ‌ها را افزایش می‌دهد. | ترک سیگار | سمیت: تهوع و استفراغ، تشنج، تغییرات روانپزشکی |
| **آگونیست نسبی گیرنده نیکوتینی** | | | | |
| • وارنیکلین | آگونیست نسبی گیرنده نیکوتینی استیل‌کولین نوع $\alpha_4\beta_2$ | مهار اثرات «پاداش سیگارکشیدن»، افزایش هوشیاری نسبت به رنگ‌ها | توقف سیگار | سمیت: تهوع، استفراغ، تشنج، تغییرات روانی<br>• سیتیزین: آنالوگ طبیعی (از گل‌های لابورنوم استخراج می‌شود) وارنی‌سیلین<br>• سیتیزین: آنالوگ طبیعی (از گل‌های لابورنوم استخراج می‌شود) وارنی‌سیلین |
| • سیتیزین: آنالوگ طبیعی (از گل‌های لابورفوم استخراج می‌شود) وارنی‌سیلین | | | | |
| **بنزودیازپین‌ها** | | | | |
| • اکسازپام، سایرین | تنظیم کننده مثبت گیرنده‌های $GABA_A$، تعداد بازشدن کانال‌ها را می‌افزاید. | افزایش انتقالات سیناپسی گاباارژیک، کاهش علایم ترک (ترمور، توهم، اضطراب) در افراد الکلی، از بروز تشنج‌های ناشی از ترک جلوگیری می‌کند. | دلیریوم ترمنس | نیمه عمر آن ۱۵-۴ ساعت است. فارماکودینامیک با کاهش فعالیت کبدی تحت تأثیر قرار نمی‌گیرد. |
| • لورازپام: آلترناتیو اکسازپام با خواص مشابه می‌باشد. | | | | |

خلاصه: داروهای مورد مصرف در درمان وابستگی و اعتیاد (ادامه)

| زیر گروه | مکانیسم اثر | اثرات | کاربردهای بالینی | فارماکوکینتیک، سمیت، تداخلات |
|---|---|---|---|---|
| **N- متیل -D- آسپارتات (NMDA)** | | | | |
| • آکامپروسات | آنتاگونیست NMDA بر گیرنده‌های گلوتامات | ممکن است با اقسامی از انعطاف‌پذیری سیناپسی که وابسته به گیرنده‌های NMDA می‌باشند، تداخل کند. | درمان الکلیسم، تنها در صورت مشاوره درمان همزمان مؤثر است. | واکنش‌های آلرژیک آریتمی، فشارخون بالا یا پایین. سردرد، بی‌خوابی و ناتوانی جنسی، توهم به ویژه در سالمندان |
| **آگونیست گیرنده کانابینوئیدی** | | | | |
| • ریمونابانت | آگونیست گیرنده $CB_1$ | کاهش رهاسازی ناقل‌ها در سیناپس‌های GABA ارژیک وگلوتامینرژیک | جهت درمان چاقی در ایالات متحده و اروپا به تأیید رسیده است. ترک سیگار نیز یکی از اندیکاسیون‌های off-label این دارو می‌باشد. | افسردگی اساسی و از جمله افزایش خطر خودکشی |

# واژه‌یاب

## آ

## ب



## پ

## ت



## ج - ح - خ

## د

## ر ـ ز ـ ژ



## س ـ ش

## ص ـ ض



## ع ـ غ



## ف ـ ق

## ک

## گ



## ل



## م

## ن

## و



## ه



## ی

*13th Edition*

# BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY


Bertram G. Katzung
Susan B. Masters
Anthony J. Trevor









978-964-987-567-5
www.andisherafi.com













